

Erfassung und Auswertung nichtinvasiver kardiovaskulärer dynamischer und morphologischer Parameter

Dissertation

**zur Erlangung des akademischen Grades
Doktoringenieur (Dr.-Ing.)**

vorgelegt der Fakultät für Informatik und Automatisierung der Technischen
Universität Ilmenau

von Dipl.-Ing. (FH) Andrea Seeck,
geb. am 04.01.1980 in Weimar

vorgelegt am: 01.07.2014

Datum der öffentlichen Aussprache: 19.06.2015

1. Gutachter: Prof. Dr.-Ing. habil. J. Haueisen
2. Gutachter: Prof. Dr.-med. K. J. Bär
3. Gutachter: Prof. Dr.-Ing. A. Voss

urn:nbn:de:gbv:ilm1-2015000301

Danksagung

Hiermit möchte ich mich bei allen bedanken, die zum Gelingen dieser Arbeit beigetragen haben. Mein besonderer Dank gilt meinen Betreuern Herrn Prof. Dr.-Ing. Andreas Voß vom Fachbereich Medizintechnik/Biotechnologie der Ernst-Abbe-Fachhochschule Jena und Prof. Dr.-Ing. habil. Jens Haueisen vom Institut für Biomedizinische Technik und Informatik der Technischen Universität Ilmenau für die Überlassung des Themas und ihre wissenschaftliche Betreuung während der Erarbeitung der Inhalte und der Erstellung dieser Dissertation.

Des Weiteren möchte ich mich bei Prof. Dr. med. Karl-Jürgen Bär und Dr. Wilma Rademacher für die Bereitstellung der Daten und die gute Zusammenarbeit im Rahmen dieser Projekte herzlich bedanken.

Meinen wissenschaftlichen Kollegen aus der Arbeitsgruppe Biosignalanalyse der Ernst-Abbe-Fachhochschule Jena danke ich für zahlreiche konstruktive Diskussionen und Vorschläge, die oft einen entscheidenden Beitrag zu meiner Arbeit leisteten.

Eine herausragende Stellung in jeglicher Hinsicht nimmt meine Familie ein, die mich bei der Erstellung dieser Dissertation mit allen Kräften unterstützt und immer neu motiviert hat. Ihnen allen gilt mein besonderer Dank.

Zusammenfassung

Die Bedeutung der autonomen Regulation des Herz-Kreislauf-Systems wurde in verschiedenen klinischen Studien, die sich auf die erweiterte Diagnostik und prognostische Risikoerkennung von Patienten mit kardiovaskulären Krankheiten fokussiert haben, bereits vielfach nachgewiesen. Bisherige Analysen beschränkten sich meist auf die separate Betrachtung des Rhythmus oder der Morphologie verschiedener kardiovaskulärer Signale, ohne die Interaktionen dieser Komponenten miteinander zu betrachten.

Im Rahmen dieses Promotionsvorhabens wurden umfangreiche Analysen zur zeitlichen Variabilität morphologischer Eigenschaften des EKG und der nichtinvasiven kontinuierlichen Blutdruckkurve sowie deren Interaktion mit rhythmischen Charakteristika dieser Signale durchgeführt. Des Weiteren wurden die Möglichkeiten der Laser-Doppler-Flowmetrie zur Erkennung von Veränderungen der Mikrozirkulation als periphere Zielgröße der Herz-Kreislauf-Regulation untersucht. Hierzu wurden zum einen etablierte Verfahren zur Bewertung der autonomen Herz-Kreislauf-Regulation angewandt und zum anderen neue Algorithmen besonders zur Interaktionsanalyse zwischen zwei Signalen entwickelt und in umfangreichen Untersuchungen an simulierten und realen Daten getestet und validiert.

Mittels dieser Methoden konnten geeignete Parameter zur Erkennung von Veränderungen des Herz-Kreislauf-Systems von Patienten mit Schizophrenie sowie Patienten mit rezidivierendem Vorhofflimmern aufgezeigt werden. Hierauf aufbauend wurden Schlussfolgerungen gezogen, welche zum Verständnis für das erhöhte Risiko für das Auftreten bzw. die Progression einer kardiovaskulären Erkrankung bei diesen Patienten beitragen können.

Inhalt

Zusammenfassung	2
1. Einleitung und Zielstellung	7
2. Physiologische Grundlagen des kardiovaskulären Systems.....	9
2.1 Kardiovaskuläres System.....	9
2.2 Autonomes Nervensystem	9
2.3 Herzerregung und Elektrokardiogramm.....	11
2.4 Blutdruck und kontinuierliche Blutdruckmessung.....	12
2.4.1 Arteriell Drucksystem	12
2.4.2 Venöses Drucksystem	13
2.5 Mikrozirkulation und Laser-Doppler-Flowmetrie.....	13
2.6 Regulationsmechanismen – autonome Regulation.....	15
2.6.1 Regulation der Herzaktivität	15
2.6.2 Durchblutungsregulation	15
2.6.3 Blutdruckregulation	16
3. Etablierte Verfahren zur Analyse des kardiovaskulären Systems und der autonomen Regulation – Analyse rhythmischer und morphologischer Phänomene	18
3.1 Einleitung	18
3.2 Analysemethoden rhythmischer Eigenschaften	19
3.2.1 Univariate Zeitreihenanalyse.....	19
3.2.2 Multivariate Zeitreihenanalyse	24
3.3 Analyse morphologischer Parameter.....	28
3.3.1 Morphologische P-Wellen-Analyse	28
3.3.2 Morphologische Analyse der ST-Strecke	29
3.3.3 Blutdruckkurvenformanalyse.....	29
3.4 Bekannte Interaktionsmechanismen zwischen Herzfrequenz und morphologischen EKG-Parametern.....	30
3.4.1 Herzfrequenzkorrektur des QT-Intervalls und Long-QT-Syndrom	30
3.4.2 T-Wave-Alternans.....	31
3.4.3 Baroreflexsensitivität – Duale Sequenzmethode	33
3.5 Mikrozirkulationsanalyse mittels Spektralanalyse des Laser-Doppler-Flowmetrie-Signals.....	33
4. Analyse der Interaktion morphologischer und rhythmischer Parameter aus kardiovaskulären Zeitreihen bei Patienten mit Schizophrenie	35
4.1 Studienbeschreibung.....	35

4.1.1 Das Krankheitsbild der Schizophrenie.....	35
4.1.2 Daten	36
4.1.3 Extraktion der Parameter	36
4.1.4 Statistische Methoden.....	39
4.1.5 Voruntersuchung - Korrelation der morphologischen und rhythmischen Zeitreihen	40
4.2 Ergebnisse univariater Analysen der HRV und BPV sowie weiterer morphologischer Parameter aus EKG und Blutdruckkurve	42
4.2.1 HRV-Analyse	42
4.2.2 BPV-Analyse.....	42
4.2.3 Baroreflexsensitivität.....	42
4.2.4 Morphologische EKG-Parameter	43
4.2.5 Morphologische Blutdruckkurven-Parameter	45
4.2.6 Korrelation Morphologie – HRV.....	47
4.2.7 Zusammenfassung und Diskussion	51
4.3 Neue Methodik zur erweiterten Interaktionsanalyse morphologischer und rhythmischer Parameter kardiovaskulärer Zeitreihen – Directed Symbolic Coupling Analysis.....	54
4.3.1 Zielstellung	54
4.3.2 Methode.....	54
4.3.3 Ergebnisse der DSCA zur Analyse simulierter Daten.....	60
4.3.4 Anwendung der DSCA zur Interaktionsanalyse morphologischer und rhythmischer Zeitreihen bei schizophrenen Patienten.....	67
4.3.5 Zusammenfassung und Diskussion	80
4.4 Neue Methodik zur erweiterten Interaktionsanalyse morphologischer und rhythmischer Parameter kardiovaskulärer Zeitreihen – Morphologic Turbulence	84
4.4.1 Einleitung.....	84
4.4.2 Methode.....	84
4.4.3 Ergebnisse.....	86
4.4.4 Zusammenfassung und Diskussion	92
5. Analyse der Interaktion morphologischer und rhythmischer Parameter aus kardiovaskulären Zeitreihen zur Vorhersage von Vorhofflimmer-Rezidiven nach Kardioversion.....	93
5.1 Studienbeschreibung.....	93
5.1.1 Vorhofflimmern	93
5.1.2 Daten	94
5.1.3 Extrahierte Parameter.....	94
5.1.4 Statistische Verfahren.....	95

5.2 Untersuchung der Herzfrequenz und des Blutdrucks zur Erkennung eines Reizdivisikos bei VHF-Patienten	96
5.2.1 Ergebnisse univariater Analysen der HRV und BPV	96
5.2.2 Untersuchung der Interaktion zwischen Herzfrequenz und systolischem Blutdruck	96
5.2.3 Kombination univariater und multivariater Parameter aus Herzfrequenz und Blutdruck.....	100
5.3 Untersuchung weiterer morphologischer EKG-Parameter zur Klassifizierung von SR und REZ	102
5.3.1 Morphologische EKG-Parameter der P-Welle	102
5.3.2 Untersuchung der Interaktion zwischen Herzfrequenz und morphologischen EKG-Parameter der P-Welle mittels DSCA.....	102
5.4 Diskussion.....	104
6. Segmented Spectral Analysis - Erweiterter Algorithmus zur Analyse der endothelialen Dysfunktion.....	110
6.1 Einleitung	110
6.2 Daten und Methoden.....	110
6.3 Ergebnisse	115
6.3.1 Total Spectral Analysis	115
6.3.2 Segmented Spectral Analysis	115
6.3.3 Untersuchungen zur Geschlechtsabhängigkeit der Mikro-zirkulation bei schizophrenen Patienten	118
6.3.4 Untersuchungen zur Altersabhängigkeit der Mikrozirkulation bei schizophrenen Patienten	120
6.3.5 Korrelationsanalyse des Blutflusses in den verschiedenen Gewebetiefen	122
6.4 Zusammenhang zwischen veränderter autonomer Regulation und endothelialer Dysfunktion	123
6.5 Zusammenfassung und Diskussion	124
7. Zusammenfassung und Ausblick	129
Literaturliste	135
Abbildungsverzeichnis	152
Tabellenverzeichnis	154
Abkürzungsverzeichnis	156
Anhang A - Parameterbeschreibungen	157
Anhang B – HRV/BPV-Analyse CON vs. PAT	158
Anhang C – slope-Kurven Beispiel Dreiecksimpulse.....	160
Anhang D – normierte ratio-Kurven Beispiel Dreiecksimpulse	161
Anhang E – Vergleich verschiedener Segmentlängen	162

Anhang F – Vergleich BBI-Match.....	164
Anhang G – HRV/BPV-Analyse SR vs. REZ.....	165
Erklärung	166
Publikationsliste	167

1. Einleitung und Zielstellung

Die Bedeutung der autonomen Regulation des Herz-Kreislauf-Systems wurde in verschiedenen klinischen Studien, die sich auf die erweiterte Diagnostik und prognostische Risikoerkennung von Patienten mit kardiovaskulären Krankheiten fokussiert haben, bereits vielfach nachgewiesen. Bereits im Jahr 1987 konnten Kleiger et al. [1] nachweisen, dass die Bewertung der autonomen Regulation mittels linearer Analysen der Herzfrequenzvariabilität (HRV) im Zeitbereich die Risikostratifizierung für den plötzlichen Herztod bei Patienten nach Myokardinfarkt deutlich verbessert. Eine weitere Verbesserung dieser Risikostratifizierung erzielte die Gruppe von Bigger et al. [2] durch die Einführung der Analyse der HRV im Frequenzbereich. Im Laufe der letzten Jahrzehnte wurden zusätzlich zahlreiche nichtlineare Methoden entwickelt und zur Analyse der hochkomplexen autonomen Regulation und deren Dysfunktion bei Patienten mit kardiovaskulären Erkrankungen bzw. nach kardiovaskulären Ereignissen angewandt. Beispielsweise zeigten Patienten mit kardialen Erkrankungen Veränderungen der Entropie-Werte sowie der fraktalen Eigenschaften der Herzfrequenz-Zeitreihe [3, 4]. Zusätzlich wurden diverse Methoden und Ansätze entwickelt, die zur Untersuchung und zum Verständnis der Kopplungen und Interaktionen der verschiedenen Komponenten des autonomen Nervensystems beigetragen haben, z.B. die Joint Symbolic Dynamics zur Analyse der Kopplung zwischen Herzfrequenz und Blutdruck [5]. Weitere Verfahren zur Untersuchung der Kopplungsrichtung sind beispielsweise die Cross-Conditional Entropy [6] oder die Bestimmung des Directionality Index [7].

Bisherige Analysemethoden zur Beurteilung der autonomen Regulation beziehen sich meist lediglich auf die Betrachtung des Rhythmus bzw. der Variabilität der Herzfrequenz, des Blutdrucks, der Pulsfrequenz oder der Atemfrequenz. Auf der anderen Seite gibt es Untersuchungen zu bestimmten Morphologiemäßen, vorrangig im Bereich der Auswertung des Elektrokardiogramms (EKG), z.B. die Analyse der ST-Strecke und der P-Welle, welche aber nicht die zeitliche Variabilität dieser Parameter betrachten. Bisher existieren nur wenige Informationen über die Schlag-zu-Schlag-Variabilität solcher morphologischer Parameter sowohl beispielsweise des EKG als auch der kontinuierlichen Blutdruckkurve. Auch die Interaktion zwischen rhythmischen und morphologischen Parametern wurde bisher kaum in die Analysen einbezogen, obwohl hier erste Zusammenhänge beispielhaft bei der Betrachtung des QT-Intervalls bereits seit dem Jahr 1920 belegt sind [8].

Die Zielstellung dieses Promotionsvorhabens liegt in der Entwicklung neuer Methoden und damit der Extraktion geeigneter Parameter um bestimmte Aspekte, welche den Zustand des Herz-Kreislauf-Systems bewerten, detaillierter zu beschreiben und das erhöhte Risiko für das Auftreten bzw. die Progression einer kardiovaskulären Erkrankung sowie eines kardiovaskulären Ereignisses für spezifische Patientengruppen besser verstehen zu können. Hierzu sollen sowohl

rhythmische als auch morphologische Parameter speziell des EKGs und der kontinuierlichen Blutdruckkurve sowie deren Interaktionen analysiert werden, um zusätzliche Informationen zur Funktionsweise bzw. deren Einschränkung bei spezifischen Patientengruppen zu gewinnen.

Anhand von Daten schizophrener Patienten und Patienten mit Vorhofflimmern soll zunächst die Eignung linearer und nichtlinearer Analysemethoden der Herzfrequenz- und Blutdruckvariabilität zur Beurteilung des autonomen Regulationssystems untersucht werden. Diesen Patientengruppen kommt eine besondere Bedeutung zu, da deren Prävalenz stetig ansteigt, und bei beiden Erkrankungen bereits Zusammenhänge mit einer verstellten autonomen Regulation belegt sind. So geht man beispielsweise bei der Schizophrenie von 1,9-10 Erkrankungen pro 1000 Personen aus [9, 10]. Dies bedeutet alleine in Deutschland eine Gruppe von 800000 Betroffenen. Diese Patienten weisen ein stark erhöhtes Risiko, an einer kardiovaskulären Erkrankung oder einem kardiovaskulärem Ereignis zu versterben, auf [11, 12]. Das Vorhofflimmern hingegen ist heute die häufigste Herzrhythmusstörung mit ca. 6 Mio. Patienten alleine in der EU [13]. Hier konnte ebenfalls ein Zusammenhang einer veränderten kardiovaskulären Regulation mit einer erhöhten Rezidivneigung nach einer Kardioversion festgestellt werden [14, 15].

Der Schwerpunkt dieser Arbeit sollen anschließend umfangreiche Untersuchungen zur Variabilität der morphologischen Parameter aus EKG und kontinuierlicher Blutdruckkurve sowie die Analyse der Interaktionen und Abhängigkeiten zwischen Variabilitätsparametern und morphologischen Parametern sein. Hierzu sollten etablierte Verfahren aus dem Bereich der Herzfrequenzvariabilität modifiziert und eigene Signalanalysemethoden entwickelt werden, um diese auf Daten der bereits benannten Patientengruppen anzuwenden. Der Ansatz der neu zu entwickelnden Methoden ist dabei so zu stellen, dass besonders die Kopplungsrichtung zwischen den Signalen erfasst wird, um Aussagen darüber zu erhalten, welches Ursache-Wirkungsprinzipien zwischen den Signalen vorherrschen.

Eine wichtige Rolle in der Herz-Kreislauf-Regulation spielt die Mikrozirkulation, da sie eine zentrale Komponente des peripheren Gefäßwiderstandes darstellt und ihr somit eine bedeutende Funktion als Zielgröße der autonomen Regulation zufällt. Aufgrund dieser wesentlichen Aufgabe wurde der Untersuchung dieser Mikrozirkulation in den letzten Jahren vermehrt Aufmerksamkeit geschenkt. Daher besteht ein weiterer Aufgabenteil dieser Arbeit insbesondere darin, periphere Veränderungen des mikrozirkulatorischen Systems zu erkennen, die einen wesentlichen Einfluss auf die kardiovaskuläre Regulation und damit auf das Blutdruckverhalten haben. Dazu soll die Eignung einer noch recht jungen Technologie, der Laser-Doppler-Flowmetrie, überprüft und neue signalanalytische Algorithmen zur Auswertung der gewonnenen Blutflusssignale entwickelt werden. Des Weiteren ist das Ziel dieser Arbeit, die besonderen probandenspezifischen Abhängigkeiten dieser Signale zu erfassen, sowie deren Korrelationen mit zentralen Variabilitätsparametern zu überprüfen. Im Ergebnis ist festzustellen, inwieweit eine Interaktion zwischen globalen und lokalen Regulationsmechanismen bei schizophrenen Patienten beeinträchtigt ist.

2. Physiologische Grundlagen des kardiovaskulären Systems

Die Inhalte des folgenden Kapitels basieren hauptsächlich auf den Standardwerken der Physiologie von Deetjen und Speckmann [16] sowie Thews und Vaupel [17].

2.1 Kardiovaskuläres System

Das kardiovaskuläre System ist ein komplexes Transportsystem des menschlichen Körpers, das anatomisch aus dem Herzen und den Blutgefäßen besteht. Es hat die zentrale Aufgabe, jede Zelle des Organismus bei wechselndem Bedarf optimal zu versorgen und deren Abfallprodukte zu entsorgen. Es deckt zum einen den elementaren Stoffwechselbedarf (Versorgung mit Sauerstoff und Substraten des Stoffwechsels, Entsorgung von Kohlendioxid, Stoffwechselendprodukten und Stoffwechselwärme) und zum anderen den Transport von Hormonen und Enzymen zur Regulierung der Zellfunktionen [16]. Zur Erfüllung dieser Aufgabe sind die Einstellung eines adäquaten Herzzeitvolumens und die Aufrechterhaltung eines ausreichenden Perfusionsdruckes notwendig.

Funktionell kann das kardiovaskuläre System in fünf Elemente unterteilt werden:

- das Herz zum Erzeugen des notwendigen Druckes zur Bewegung des Blutes
- die Arterien als Verteiler des Blutes zu den Organen
- die Arteriolen als Ventile zur Regulierung der Durchblutung aufgrund der Veränderung ihres Widerstands
- die Kapillaren zum Stoffaustausch
- die Venen zum Rücktransport des sauerstoffarmen Blutes und der Stoffwechselabfallprodukte sowie als Sammelsystem und Blutreservoir

2.2 Autonomes Nervensystem

Um die adäquate Anpassung der Gesamtfunktion des Organismus an die jeweilige Situation gewährleisten zu können, müssen die verschiedenen Einzelfunktionen der spezialisierten Organe aufeinander abgestimmt werden. Beispielsweise erfolgt eine Anpassung der Herzfrequenz, des Blutdrucks oder der Muskeldurchblutung bei gesteigerter körperlicher Aktivität, aber auch Hautdurchblutung und Schweißsekretion werden geregelt. Diese Koordinationsaufgabe wird hauptsächlich durch das autonome¹ Nervensystem sowie durch das endokrine System² erfüllt. Die Umstellung der Aktivität erfolgt

¹ auch *vegetatives Nervensystem* genannt

² Hormonsystem

beim autonomen Nervensystem durch Nervenimpulse ohne das Einschalten des Bewusstseins des Organismus. Das autonome Nervensystem wird in folgende drei Untereinheiten eingeteilt:

- Sympathisches Nervensystem: versetzt den Körper vorrangig in erhöhte Leistungsbereitschaft, ergotrope Wirkungsweise
- Parasympathisches Nervensystem: Gegenspieler des Sympathischen Nervensystems, steuert vorrangig die Regeneration des Organismus, trophotrope Wirkungsweise
- Enterisches Nervensystem: Nervensystem des Darmsystems

Die Neurone des sympathischen und parasympathischen Nervensystems sind im zentralen und im peripheren Nervensystem zu finden, während das enterische Nervensystem ausschließlich in den Verdauungsorganen lokalisiert ist. Die Angriffspunkte des autonomen Nervensystems zur Regulation der Funktionen sind die glatte Muskulatur der Organe und Blutgefäße und die Drüsen des Organismus. Außerdem zählen die Muskulatur und das Erregungsbildungs- und Erregungsleitungssystem des Herzens zu den Zielorganen. Die meisten Organe sind sowohl vom Sympathikus als auch Parasympathikus innerviert. Funktionell basiert das vegetative Nervensystem auf sogenannten Reflexbögen, d.h. afferente Fasern melden einen Reiz, beispielsweise Hautreize oder Signale von Chemo- oder Mechanorezeptoren in den Organen, woraufhin efferente Fasern die jeweiligen Zielorgane mit der entsprechenden Reizantwort ansteuern. Komplexe Reize werden hierbei unter Einbeziehung von vegetativen Zentren (Cortex, Hypothalamus, Medulla) im Zentralnervensystem gesteuert.

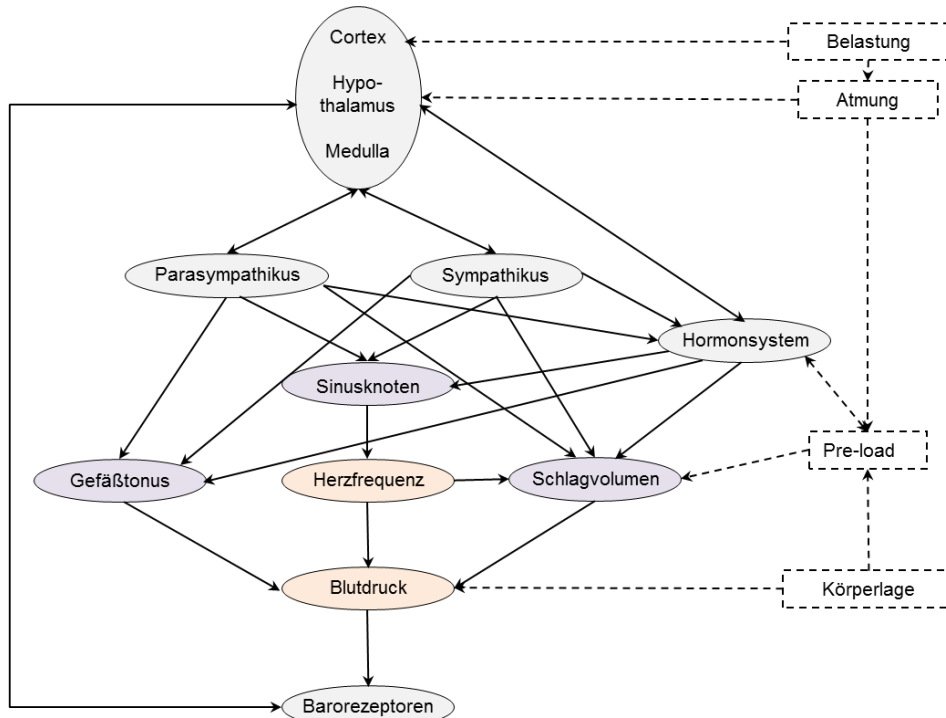


Abb. 1: Vereinfachtes Modell der autonomen Regulation der Herzfrequenz [18]; orange – kardiovaskuläre Stellgrößen, violett – kardiovaskuläre Zielfunktionen bzw. -organe, blau – Anteile des Nerven- und Hormonsystems, weiß – weitere Einflussfaktoren.

Ein stark vereinfachtes Modell der Herzfrequenz-Regulation ist in Abb. 1 dargestellt. Weitere Einflussfaktoren auf die Herzfrequenz sind u.a. die Atmung, die Körperlage und die physische Belastung des Körpers [18].

2.3 Herzerregung und Elektrokardiogramm

Die Kontraktionen des Herzens entstehen durch eine autonome rhythmische Erregungsbildung im Herzen selbst, üblicherweise im Sinusknoten. Dieser wird daher auch als physiologischer Schrittmacher bezeichnet. Die Ausbreitung der Erregung erfolgt von dort über die Atrien³ zum Atrioventrikularknoten (AV-Knoten) und wird schließlich über das His-Bündel und die beiden zugehörigen Tawara-Schenkel zu den Purkinje-Fasern weitergeleitet. Diese übertragen die elektrische Erregung auf das Ventrikelmuskulatur⁴, das daraufhin kontrahiert. Als Folge der Erregung des Myokards entstehen Potentialschwankungen im Herzen, die an der Körperoberfläche als Elektrokardiogramm (EKG) abgeleitet werden können. Die typischen Zacken und Wellen des EKG spiegeln den Erregungsablauf im Herzen wider (Abb. 2, Tabelle 1).

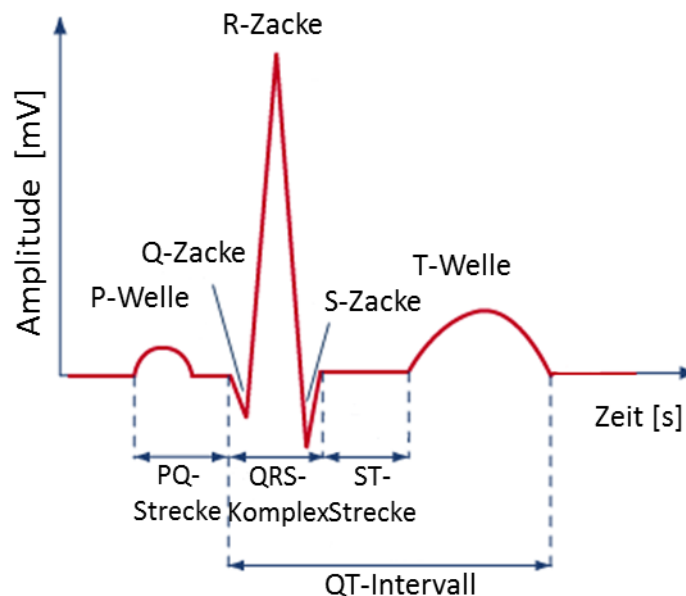


Abb. 2: Typisches EKG mit zugehörigen zur Standardauswertung berücksichtigten Intervallen und Wellen bzw. Zacken.

Die P-Welle ist Ausdruck der Depolarisation der Atrien, während der QRS-Komplex den Verlauf der Ventrikeldepolarisation und die T-Welle die Ventrikelrepolarisation wiedergibt. Zwischen diesen Wellen bzw. Zacken befinden sich isoelektrische Intervalle, zum einen die PQ-Strecke als Zeichen der vollständigen Erregung der Atrien, zum anderen die ST-Strecke als Zeichen der vollständigen Erregung der Ventrikel.

³ Atrien=Herzvorhöfe

⁴ Ventrikel=Herzkammern

Tabelle 1: Bedeutung und Normwerte der EKG-Abschnitte[19]

Abschnitt	Bedeutung	Normwerte
P-Welle	Intraatriale Erregungsausbreitung	Dauer 50-100 ms, positive Amplitude
PQ-Zeit	Atrioventrikuläre Erregungsüberleitung	Dauer 120-200 ms, isoelektrisch
QRS-Komplex	Intraventrikuläre Erregungsausbreitung	Dauer 60-100 ms, negatives Q bzw. S, positives R
ST-Strecke	Intraventrikuläre Erregungsrückbildung - Beginn	Isoelektrisch
T-Welle	Intraventrikuläre Erregungsrückbildung – Ende	Positiv, 1/6 bis 2/3 der Amplitude von R
QT-Zeit	Gesamte intraventrikuläre Erregungsdauer	Ca. 400ms nach Frequenzkorrektur

2.4 Blutdruck und kontinuierliche Blutdruckmessung

2.4.1 Arteriell Drucksystem

Die durch die Erregung des Ventrikelmuskels ausgelöste Kontraktion führt zu einem raschen intraventrikulären Druckanstieg (Anspannungsphase) und schließlich beim Überschreiten des arteriellen Druckes zur Öffnung der Aorten- und Pulmonalklappe, wodurch das Schlagvolumen ausgeworfen wird (Austreibungsphase). Während dieser Phase steigt der arterielle Druck bis zum systolischen Maximum an. Nach Schluss der Aorten- und Pulmonalklappe fällt der arterielle Druck wieder bis zu einem Minimum, dem diastolischen Druck, ab. Der Verlauf der Blutdruckkurve (Abb. 3) ist abhängig vom Messort. In herznahen Gefäßen ist am Ende der Systole eine Inzisur (Frank-Inzisur) durch ein kurzes Rückströmen des Blutes durch den ventrikulären Druckabfall, welcher durch den Schluss der Aortenklappe beendet wird, zu verzeichnen. In peripheren Arterien tritt hingegen nach einem Minimum (Dicrotic Notch) zu Beginn der Diastole ein zweiter Anstieg, die dicrote Welle, auf. Diese entsteht durch Reflexionen der Pulswelle an Gefäßverzweigungen. Durch diese Überlagerung der orthograden und retrograden Pulswelle kommt es ebenfalls zu einer Amplitudenerhöhung des peripheren Druckpulses gegenüber der zentralen Pulswelle. Neben dem Messort beeinflussen die Gefäßeigenschaften, insbesondere die Compliance, die Blutdruckkurvenmorphologie wesentlich [20, 21].

Ein mögliches Verfahren zur nichtinvasiven Messung der kontinuierlichen Blutdruckkurve stellt die Volume-Clamp-Methode nach Penaz dar [22]. Eine Weiterentwicklung dieses Verfahrens erfolgte später von Wesseling et al. [23]. Hierzu werden mittels einer aufblasbaren Fingermanschette mit einem integrierten photoplethysmografischen Sensor permanent die Blutfluss-Oszillationen gemessen. Durch die pneumatische Gegenregulation der Manschette in Abhängigkeit vom Pulssignal wird ein konstanter Druck der Arterienwände aufrechterhalten. Der in der Manschette gemessene Druck

entspricht somit ausschließlich dem arteriellen Druck. Zusätzlich ist eine regelmäßige Kalibrierung des Signals notwendig. Das Verfahren wurde in zahlreichen Studien validiert [24, 25].

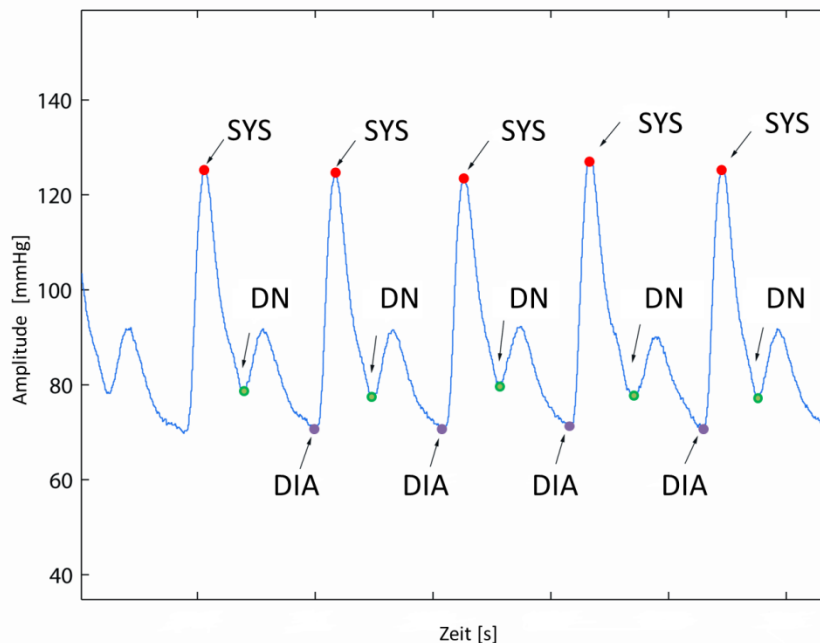


Abb. 3: Kontinuierliche Blutdruckkurve eines gesunden Probanden, herzferne Messung mittels Volume-Clamp-Methode (SYS-Systole, DIA-Diastole, DN-Dicrotic Notch).

2.4.2 Venöses Drucksystem

Die Hauptaufgabe des venösen Drucksystems ist der Rücktransport des sauerstoffarmen Blutes zum Herzen. Aufgrund seiner hohen Compliance und großen Kapazität dient das Niederdrucksystem (Venen, rechte Herzhälfte, Gefäße des kleinen Kreislaufs) als Blutreservoir. Durch Konstriktion der Venen kann dieses Volumen bei Bedarf mobilisiert werden. In diesem Niederdrucksystem herrschen Drücke von 15-20mmHg in den Venolen und bis zu 2-4mmHg im rechten Atrium (zentraler Venendruck). Diese werden stark von Körperposition und Atemtätigkeit beeinflusst.

2.5 Mikrozirkulation und Laser-Doppler-Flowmetrie

Zur Funktion der Mikrozirkulation werden die Gefäße der terminalen Strombahn mit einem Gefäßdurchmesser kleiner als 30-50 μm zugeordnet. Hierzu gehören neben den Kapillaren die zuleitenden Arteriolen und Metaarteriolen sowie die postkapillären und Sammel-Venolen. Der eigentliche Stoff-, Flüssigkeits- und Wärmeaustausch findet in den Kapillaren und postkapillären Venolen statt. Das Endothel dieser Gefäße besitzt funktionelle Poren und ist je nach Organ sehr unterschiedlich permeabel. Lipidlösliche Stoffe diffundieren über die gesamte Kapillaroberfläche, wasserlösliche Stoffe hingegen auf dem interzellulären Weg. Entscheidend für den Stoffaustausch ist die große Austauschfläche.

Eine neue nichtinvasive Methode zur Beurteilung der Mikrozirkulation ist die Laser-Doppler-Flowmetrie (LDF). Die Messung des Blutflusses basiert auf dem sogenannten Doppler-Effekt. Stern und Riva et al. [26, 27] untersuchten erstmalig die Möglichkeit, diese Technik zur Beurteilung der Durchblutung von Gewebe einzusetzen. Bei Einstrahlung von kohärentem Licht in ein Gewebe werden die Photonen sowohl durch sich bewegende Objekte als auch statische Strukturen gestreut. Bei Auftreffen auf Partikel, die sich bewegen, tritt der Doppler-Effekt auf, d.h. die Frequenz des Photons wird verändert. Das am Photodetektor eintreffende Licht ist somit eine Mischung aus verschiedenen optischen Frequenzen. Das Spektrum dieses Photostroms ist abhängig von der Konzentration der Erythrozyten im bestrahlten Gewebeabschnitt. Die Frequenzverschiebung ist ein Indikator für die Geschwindigkeit der Erythrozyten, während die Amplitude des detektierten Lichtes mit der Anzahl der Erythrozyten korreliert (Abb. 4). Aus diesen beiden Größen wird der Blutfluss als Maß für die Durchblutung berechnet. Zur Messung der sehr geringen Frequenzverschiebung durch die langsame Bewegung der Erythrozyten (Größenordnung Millimeter/Sekunde) ist hoch monochromatisches Licht Voraussetzung, wodurch der Einsatz von Laserlicht notwendig ist. Die LDF wurde bereits zur Diagnostik und zum Monitoring bei verschiedenen Krankheitsbildern eingesetzt, beispielsweise bei der Diabetischen Mikroangiopathie [28], bei Wundheilungsprozessen [29], aber auch bei peripheren vaskulären Erkrankungen [30, 31].

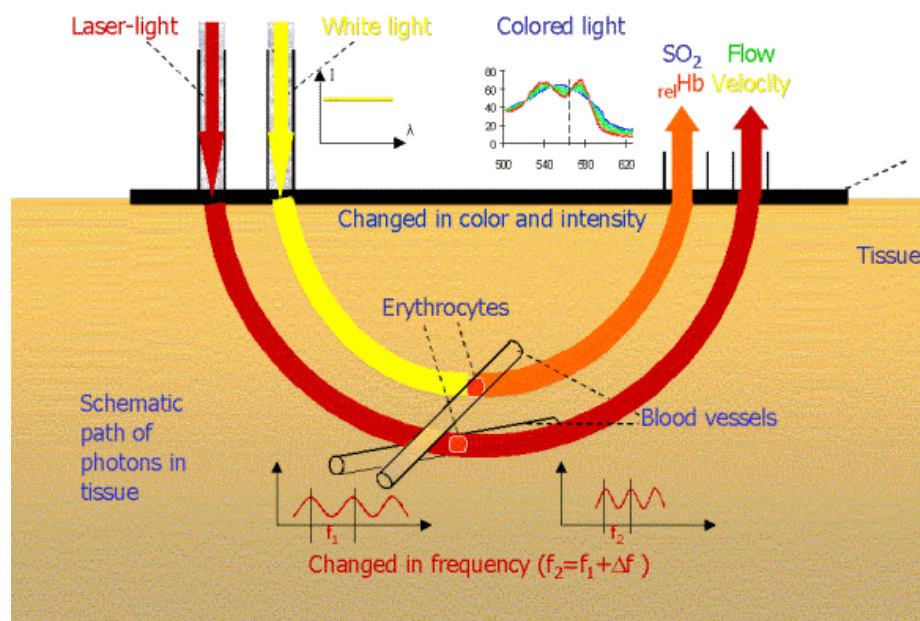


Abb. 4: Funktionsweise der Laser-Doppler-Flowmetrie (LEA Medizintechnik GmbH); Erläuterungen siehe Text.

2.6 Regulationsmechanismen – autonome Regulation

2.6.1 Regulation der Herzaktivität

Die zentrale Regulation des kardiovaskulären Systems basiert auf der sympathischen und parasympathischen Innervation von Herz und Blutgefäßen, deren Aktivität maßgeblich durch die Medulla oblongata als Kreislaufzentrum des Gehirns, gesteuert wird.

Da die Verteilung der sympathischen und parasympathischen Fasern am Herzen unterschiedlich ist, differiert auch deren Wirkung in den Herzabschnitten. So sind sympathische Neuronen sowohl in den Atrien als auch in den Ventrikeln zu finden. Die parasympathischen Anteile erstrecken sich fast ausschließlich auf die Atrien. Die aktivierende Wirkung des Sympathikus wird durch die Überträgersubstanz Noradrenalin und Adrenalin vermittelt, während der Parasympathikus als Antagonist eine hemmende Wirkung, vermittelt durch Azetylcholin, aufweist [17].

Die regulierenden Mechanismen von Sympathikus und Parasympathikus wirken sich am Herzen auf die Frequenz (chronotrop), die Kontraktionskraft des Ventrikels (inotrop) und die Geschwindigkeit der atrioventrikulären Erregungsleitung (dromotrop) aus. Unter Ruhebedingungen ist der vagale, also parasympathische, Tonus entscheidend für die Herzfrequenz, der sympathische Tonus hat einen weitaus geringeren Einfluss. Eine Aktivierung des Sympathikus führt im physiologisch gesunden Herzen zu einer Erhöhung der Herzfrequenz, einer beschleunigten atrioventrikulären Erregungsleitung sowie zu einer Steigerung der Kontraktionskraft des Myokards und einer Beschleunigung der Kontraktionsgeschwindigkeit und –erschaffung. Eine Reizung des Vagus hat im Gegensatz dazu eine Reduktion der Herzfrequenz, die Verzögerung der atrioventrikulären Überleitung und eine Verminderung der Kontraktionskraft der Atrien zur Folge.

2.6.2 Durchblutungsregulation

Die neuronale Durchblutungsregulation in den peripheren Gefäßen wird im Wesentlichen durch den sympathischen Teil des Nervensystems sichergestellt, da Arterien und Venen ausschließlich sympathisch innerviert sind. Die Gefäßweite ist vom Aktivierungsgrad des Sympathikus abhängig. Die sympathischen Neuronen enden in der Adventitia und äußeren Media in sogenannten Varikositäten, die wiederum über Synapsen mit den glatten Muskelzellen der Gefäßwände verbunden sind. In den Nervenfasern ankommende Impulse bewirken die Freisetzung von Noradrenalin aus den Varikositäten, welches durch Bindung an $\alpha 1$ -Rezeptoren der glatten Muskelzellen eine Gefäßkontraktion auslöst.

Neben der neuronalen Regulation der Durchblutung existiert eine weitere lokale Komponente der Gefäßregulierung, die sogenannte myogene Autoregulation. Dieser wurde zuerst im Jahr 1902 vom britischen Physiologen William Bayliss beschrieben [32]. Die Zunahme des transmuralen Druckes wird hierbei direkt mit einer Zunahme des Muskeltonus beantwortet (Bayliss-Effekt). Des Weiteren existiert eine lokal-metabolische Autoregulation, bei der aufgrund einer Dehnung

im Gefäßendothel verschiedene endotheliale gefäßaktive Substanzen freigesetzt werden können, beispielsweise AngiotensinII oder Stickstoffmonoxid.

Zusätzlich zu den bereits genannten Mechanismen der Durchblutungsregulation wird der Gefäßtonus humoral insbesondere durch Catecholamine (Adrenalin, Noradrenalin) aus dem Nebennierenmark, die die Gefäße mit dem zirkulierenden Blut erreichen, reguliert.

2.6.3 Blutdruckregulation

Neben den lokal begrenzten Regulationsmechanismen zur Durchblutung der Organe gibt es gleichzeitig arbeitende überregionale zentrale Einrichtungen, die für die Anpassung aller kardiovaskulären Funktionen zuständig sind. Diese lassen sich in Abhängigkeit ihres Wirkungsbeginns in kurzfristige, mittelfristige und langfristige Mechanismen unterteilen:

Kurzfristige Regulationsmechanismen:

Die kurzfristigen Regulationsmechanismen wirken innerhalb weniger Sekunden, verlieren aber bei längerer Reizung ihre Wirksamkeit. Zu ihnen zählen die Pressorezeptorenreflexe, die Dehnungsrezeptorenreflexe und chemorezeptorische Reflexe. Die Pressorezeptoren, auch Barorezeptoren genannt, finden sich vor allem in Aortenbogen und Karotissinus und werden durch Dehnung der Gefäßwände erregt. Durch sie gelangen ständig Informationen über die Herzfrequenz, die Höhe des arteriellen Drucks, die Anstiegssteilheit der Pulscurve und die Amplitude des Blutdrucks zur Medulla oblongata. Eine Drucksenkung bewirkt so eine Aktivierung des Sympathikus und eine Hemmung des Parasympathikus. Hieraus resultieren eine Steigerung der Herzfrequenz und der Kontraktilität des Herzens sowie die Vasokonstriktion der peripheren Gefäße. Somit steigt der arterielle Druck wieder an. Eine gesteigerte Reizung der Barorezeptoren durch eine arterielle Druckerhöhung bewirkt entsprechend gegenteilige Reaktionen.

Dehnungsrezeptoren finden sich im venösen System, wirken aber äquivalent zu den Pressorezeptoren mittels erhöhter Impulsrate bei erhöhtem Druck durch vermehrte Füllung des venösen Systems. Zusätzlich sind sie bei der Volumenregulation durch Beeinflussung der Urinausscheidung beteiligt.

Des Weiteren können verschiedene periphere Chemorezeptoren, die das Einsetzen beispielsweise einer Hypoxie oder Azidose registrieren, kurzfristige Regulationsvorgänge auslösen.

Mittelfristige Regulationsmechanismen

Mittelfristige Regulationsvorgänge setzen bei einer Blutdruckänderung erst nach einigen Minuten ein. Hierzu zählt vor allem das Renin-Angiotensin-System. Bei einem Blutdruckabfall und daraus resultierend einer verminderten Nierendurchblutung, wird aus der Niere vermehrt Renin ausgeschüttet, welches eine Konzentrationserhöhung des konstriktiv wirkenden Hormons Angiotensin II auslöst und somit einen Anstieg des Blutdrucks bewirkt. Zusätzlich erfolgt eine Regulation des intravasalen Volumens.

Langfristige Regulationsmechanismen

Eine langfristige Blutdruckregulation geschieht vorrangig durch die Anpassung des Blutvolumens, geregelt durch die Flüssigkeitsausscheidungen aus der Niere. Eine Erhöhung des arteriellen Drucks bewirkt eine verstärkte renale Flüssigkeitsausscheidung und somit eine Abnahme des extrazellulären und des Blutvolumens. Durch den damit reduzierten venösen Rückstrom sinkt das Herzzeitvolumen und folglich der Blutdruck. Hierbei spielen die sogenannten Volumenrezeptoren eine wesentliche Rolle. Diese befinden sich im Niederdrucksystem, besonders in den Atrien und Pulmonalarterien. Eine vermehrte Entladung dieser Rezeptoren bei Dehnung durch hohes Volumen senkt die Sympathikusaktivität, welche wiederum die Reninbildung drosselt und dadurch den Gefäßwiderstand senkt. Zusätzlich bewirkt eine erhöhte Erregung der Vorhof-Volumenrezeptoren eine Hemmung der Adiuretin (ADH)-Freisetzung, wodurch die renale Flüssigkeitsausscheidung steigt (Gauer-Henry-Reflex). Hinzu kommt eine nichtnervale Komponente, die Regulierung durch atriale natriureische Peptide, welche bei Dehnung der Atrien freigesetzt werden. Diese erhöhen die Durchblutungsrate in der Niere und somit die Flüssigkeitsausscheidung. Daraus resultiert wiederum eine Senkung des Blutdrucks.

3. Etablierte Verfahren zur Analyse des kardiovaskulären Systems und der autonomen Regulation – Analyse rhythmischer und morphologischer Phänomene

3.1 Einleitung

Die autonome Regulation des Herz-Kreislauf-Systems wurde bereits in vielfältigen Studien mit sehr unterschiedlichen linearen aber auch nichtlinearen Analyseverfahren und Ansätzen untersucht. Zu den am häufigsten betrachteten Signalen zählen im Bereich der Rhythmusanalyse sicherlich die Herzfrequenz und deren Variabilität. Bereits 1987 konnte gezeigt werden, dass deren Analyse die Risikostratifizierung bei Patienten nach Myokardinfarkt deutlich verbessert [1]. Aber auch die Blutdruckvariabilität [33, 34] oder die Pulswellenvariabilität [35, 36] konnten bereits wichtige Erkenntnisse über das Regulationsverhalten dieses Systems hervorbringen. Auch die Morphologie-Analyse in Form der Auswertung des EKG ist bereits seit vielen Jahren in der klinischen Praxis etabliert. So wurde das erste in der Klinik einsetzbare EKG im Jahr 1903 vom niederländischen Physiologen Willem Einthoven aus einem Seitengalvanometer entwickelt. Die von ihm eingeführte Terminologie und das Ableitungsschema werden noch heute verwendet. Für seine Entwicklung erhielt er 1924 den Nobelpreis für Medizin [37]. Weitere Bedeutungen erlangten beispielsweise die Morphologie der kontinuierlichen Blutdruckkurve und der Pulscurve. Einige weitere zur Analyse der Herz-Kreislauf-Regulation bereits eingesetzte Methoden sind hinsichtlich ihrer Einordnung zu Rhythmus- bzw. Morphologieparametern in Abbildung 5 gegenübergestellt. Wie bereits erwähnt, existieren bisher nur wenige Ansätze bzw. Verfahren, die versuchen die Zusammenhänge zwischen Rhythmus- und Morphologieparametern, zu erfassen. Zwei Beispiele hierfür sind die T-Wellen-Alternans und die Betrachtung der Herzfrequenzabhängigkeit des QT-Intervalls.

Im folgenden Kapitel soll auf einige Verfahren der Rhythmusanalyse, vorrangig auf Basis der HRV-Analyse, und anschließend der Morphologieanalyse zur Untersuchung der autonomen Regulation des Herz-Kreislauf-Systems eingegangen werden. Abschließend werden erste Aspekte zu bekannten Interaktionen zwischen Rhythmus und Morphologie im Hinblick auf die Erkennung von Störungen der autonomen Herz-Kreislauf-Regulation vorgestellt.

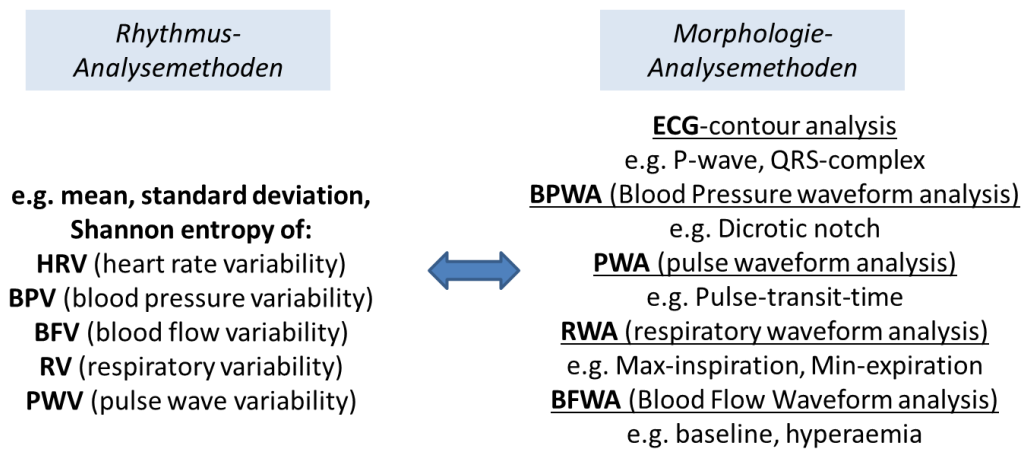


Abb. 5: Beispiele für rhythmische und morphologische Analysemethoden aus etablierten Verfahren zur Analyse der autonomen Regulation.

3.2 Analysemethoden rhythmischer Eigenschaften

In den letzten Dekaden wurde eine Fülle verschiedener Ansätze vorgestellt. In den folgenden Abschnitten werden die prominentesten und in klinischen Studien bereits etablierten Verfahren vorgestellt.

3.2.1 Univariate Zeitreihenanalyse

3.2.1.1 Lineare Herzfrequenz- und Blutdruckvariabilität

Grundlage der Bestimmung der Herzfrequenzvariabilität (heart rate variability HRV) ist die Darstellung der Beat-to-Beat Intervalle (BBI) in einem sogenannten Tachogramm. Zu diesem Zweck werden die Differenzen der detektierten Zeitpunkte der R-Zacken über der Schlagnummer aufgetragen, wie in Abb. 6 dargestellt. Hierfür werden in der Regel nur die NN-Intervalle (Normalschlag-zu-Normalschlag) verwendet, d.h. es wird nur der Sinusrhythmus betrachtet; Artefakte und Arrhythmien werden weitestgehend ausgeschlossen. Bei der linearen Analyse der HRV hat sich in den letzten Jahrzehnten eine Aufteilung in Parameter aus dem Zeit- und Frequenzbereich etabliert. Eine Standardisierung der Berechnung und Bezeichnung dieser Parameter erfolgte bereits 1996 durch die "Task Force of the European Society of Pacing and Electrophysiology" [38]. Diese konventionellen HRV-Indizes konnten bereits die prognostische Bedeutung der Bewertung der autonomen Regulation mittels HRV-Analyse bei verschiedenen Patientengruppen belegen [1, 2, 39-41].

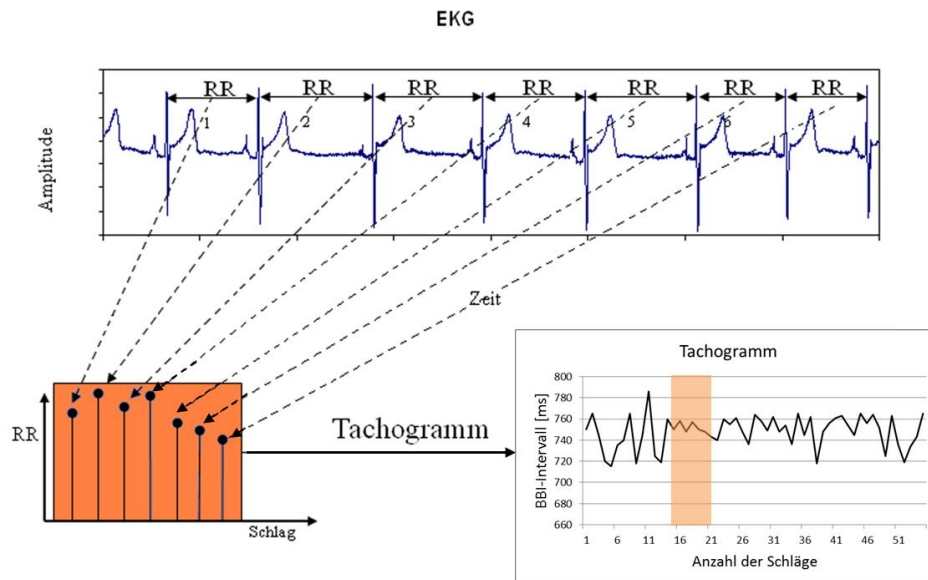


Abb. 6: Prinzip der Berechnung des Tachogramms aus dem Original-EKG.

Die Berechnung der Zeitbereichsparameter basiert auf der Bestimmung verschiedener statistischer Größen zur Beschreibung der BBI-Zeitreihe. Die wesentlichen Parameter sind [38]:

- ❖ *meanNN*: Mittelwert aller NN-Intervalle
- ❖ *sdNN*: Standardabweichung aller NN-Intervalle
- ❖ *sdaNN5*: Standardabweichung aller über 5 Minuten gemittelten NN-Intervalle
- ❖ *rmssd*: Wurzel der Summe der quadrierten NN-Intervalldifferenzen
- ❖ *pNN50*: Prozentzahl der aufeinanderfolgenden NN-Intervalle mit Differenzen größer 50ms
- ❖ *HRV triangular index*: Anzahl aller NN-Intervalle dividiert durch die Höhe des Histogramms aller NN-Intervalle

Die Parameter *sdNN* und *HRV triangular index* repräsentieren die Gesamtvariabilität der Herzfrequenz. Eine differenzierte Betrachtung ermöglichen die Parameter *sdaNN5*, welcher die langfristigen Fluktuationen reflektiert, und *rmssd* bzw. *pNN50*, welche kurzfristige Schlag-zu-Schlag-Veränderungen widerspiegeln.

Um die Parameter im Frequenzbereich bestimmen zu können, erfolgt eine Transformation der BBI-Zeitreihe in eine spektrale Darstellung. Hierzu sind sowohl nichtparametrische als auch parametrische Verfahren geeignet. Vorteile der nichtparametrischen Verfahren, meist Fast-Fourier-Transformation, sind die relativ einfache Implementierung und schnelle Rechenzeit. Die parametrischen Verfahren zeichnen sich hingegen durch die Erreichung sehr glatter Spektren mit gut definierten Frequenzpeaks aus, deren weitere Verarbeitung und Interpretation vorteilhaft ist. Zusätzlich sind weniger Samplewerte als für die nichtparametrischen Bestimmungen notwendig. Um eine äquidistante Zeitbasis der Schlag-zu-Schlag-Werte zu erreichen, wird meist eine lineare Interpolation angewandt. Für die Berechnung des Spektrums ist weiterhin die Stationarität der

Zeitreihe erforderlich. Da jedoch insbesondere LF und HF- Schwankungen in Langzeit-Betrachtungen dieses Kriterium nicht erfüllen, ist deren Interpretation nur für kurze quasistationäre Abschnitte sinnvoll, während die VLF Komponente sowohl für Kurzzeit-als auch Langzeit-Daten herangezogen werden kann. Die ULF-Komponente ist ausschließlich in Langzeit-Betrachtungen zu bewerten. Folgende Frequenzparameter werden standardmäßig ermittelt [38] (Anhang A):

- ❖ *P*: Gesamtleistung der Zeitreihe
- ❖ *ULV*: Leistung im Frequenzband 0-0,003 Hz
- ❖ *VLF*: Leistung im Frequenzband 0,003-0,04 Hz
- ❖ *LF*: Leistung im Frequenzband 0,04-0,15 Hz
- ❖ *HF*: Leistung im Frequenzband 0,15-0,4 Hz
- ❖ *LF/HF*: Verhältnis von LF- zu HF-Leistung
- ❖ *LFn*: normierte LF-Leistung ($LF/(HF+LF)$)
- ❖ *HFn*: Normierte HF-Leistung ($HF/(HF+LF)$)

Diese Parameter können grundsätzlich ebenfalls für das aus dem kontinuierlichen Blutdruck bestimmte Systogramm (Amplitude der Systole gegenüber Schlagnummer) und Diastogramm (Amplitude der Diastole gegenüber Schlagnummer) ermittelt werden [33, 34].

3.2.1.2 Nichtlineare Herzfrequenz- und Blutdruckvariabilität

Symbolische Dynamik

Um die hochkomplexen regulatorischen Prozesse der autonomen Regulation beschreiben zu können, kommen verstärkt nichtlineare Methoden der Zeitreihenanalyse zum Einsatz. Ein wichtiger Ansatz dazu ist die Symbolisierung der Zeitreihe. Diese wurde bereits im Jahr 1898 von Hardamad [42] eingeführt. Grundlage dieses Verfahrens ist die Überführung einer Zeitreihe in Symbole eines definierten Alphabetes unter Verwendung bestimmter Transformationsvorschriften. Dadurch gehen feine Schwankungen innerhalb der Zeitreihe verloren, nur die wesentlichen Änderungen werden für die weitere Betrachtung erhalten. Für die Analyse der HRV wurde dieses Verfahren erstmalig von Kurths et al. [43] und Voss et al. [44] vorgestellt. Das verwendete Alphabet besteht aus 4 Symbolen, die in Abhängigkeit vom Mittelwert μ und festgelegten Schwellwerten a laut folgenden Gleichungen dem jeweiligen BBI zugeordnet werden:

$$s_N=0: \mu < NN_n \leq (1+a)*\mu$$

$$s_N=1: (1+a)*\mu < NN_n < \infty$$

$$s_N=2: (1-a)*\mu < NN_n \leq \mu$$

$$s_N=3: 0 < NN_n \leq (1-a)*\mu \quad (Gl. 1-4)$$

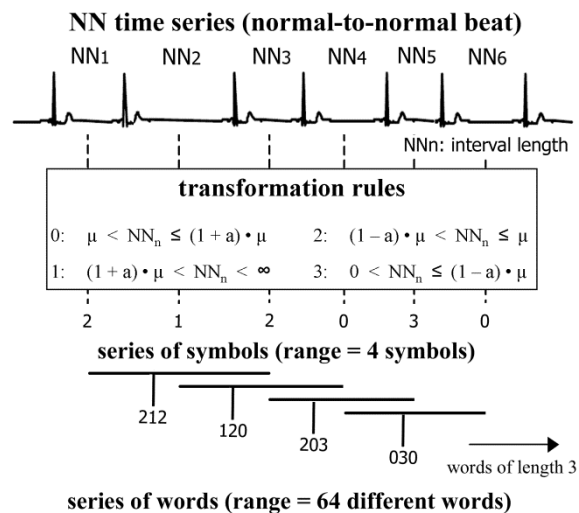


Abb. 7: Prinzip der symbolischen Dynamik; Transformation der BBI (bzw. NN-Intervalle) in Symbole des Alphabets A(0,1,2,3) und anschließende Gruppierung in Wörter der Symbollänge 3 [44].

Die resultierende Symbolfolge wird in Wörter der Länge 3 zerlegt und deren Häufigkeit in einem Histogramm erfasst (Abb. 7). Aus diesem Histogramm werden anschließend verschiedene Parameter, beispielsweise relative Worthäufigkeiten oder Entropiemaße, bestimmt. Eine weitere Variante verwendet lediglich ein Alphabet mit den Symbolen '0' oder '1' in Abhängigkeit davon, ob die Differenz zum nachfolgenden Schlag bestimmte Schwellwerte überschreitet. Die Beschreibung weiterer extrahierter Parameter ist in Anhang A zu finden.

In der resultierenden Symbolfolge werden alle Wörter der Länge 6 mit jeweils nur '1' (hohe Variabilität) oder nur '0' (geringe Variabilität) gezählt. Diese Methode wurde erfolgreich zur Stratifikation von Hochrisiko-Patienten nach einem Myokardinfarkt angewandt [45]. Die Bewertung der BPV mittels symbolischer Dynamik erzielte sehr gute Ergebnisse für die Stratifikation von Hochrisiko-Patienten mit dilatativer Kardiomyopathie [34].

Von Porta et al. [46] wurde 2001 eine erweiterte Symbolisierung speziell für die Kurzzeitanalyse vorgestellt. Bei diesem Verfahren wird der Wertebereich gleichmäßig in sechs Level (Symbole 0-5) und anschließend die entstandene Symbolfolge in Segmente bzw. Wörter mit der Länge 3 aufgeteilt. Diese werden in vier Kategorien unterschieden: (i) Wörter ohne Änderung (0V), (ii) Wörter mit einer Änderung (1V), (iii) Wörter mit zwei gleichgerichteten Änderungen (2LV) und (iv) Wörter mit 2 gegensätzlich gerichteten Änderungen (2UV). Die relativen Häufigkeiten dieser vier Kategorien dienen zur Beurteilung der HRV [46-48].

Fraktal-Analysen

Die fraktalen Eigenschaften einer Zeitreihe reflektieren die Selbstaffinität der Veränderungen einer Zeitreihe unter Betrachtung verschiedener Zeitskalen. Hierzu gehört beispielsweise das Verfahren der Power-law correlation. Der scaling-Exponent β beschreibt den Anstieg der Regressionsgeraden zwischen der logarithmierten Leistung gegenüber der logarithmierten Frequenz des Spektrums und ist ein Maß für die langfristigen fraktalen Eigenschaften der Zeitreihe [49]. Saul et al. [49] fanden heraus, dass β ungefähr -1 bei gesunden

jungen Männern beträgt. Bei Patienten nach einem Myokardinfarkt ist dieser Wert mit $\beta=-1,5$ deutlich verändert [50]. Ein weiteres Verfahren ist die Detrended Fluctuation Analysis (DFA), bei der die Fluktuationen in trendbereinigten Signalabschnitten über mehrere Zeitskalen n betrachtet werden. Hieraus wird ein Kurzzeitexponent α_1 ($4 \leq n \leq 16$) und ein Langzeitexponent α_2 ($16 \leq n \leq 64$) berechnet. Patienten mit kardiovaskulären Erkrankungen weisen beispielsweise reduzierte α_1 -Werte auf, was auf einen Verlust von fraktal-ähnlichen Mustern der BBI-Zeitreihe hinweist [4, 51]. Eine Erweiterung der genannten Verfahren stellen die multifraktalen Analysen dar, bei denen eine hohe Anzahl lokaler Exponenten berechnet wird, um die Komplexität des untersuchten Systems noch besser beschreiben zu können [52].

Entropie-Maße

Entropie-Maße werden verwendet, um die Regelmäßigkeit bzw. Unregelmäßigkeit in einem Signal zu beschreiben. In der HRV-Analyse kommen hier beispielsweise die Approximate Entropy (ApEn) bzw. die Sample-Entropy (SE) zum Einsatz. Die ApEn quantifiziert die Vorhersagbarkeit von Fluktuationen in einer Zeitreihe durch die Berechnung der Wahrscheinlichkeit, dass bei gleichen Musterabschnitten in einer Zeitreihe in den jeweils nachfolgenden Intervallen Unterschiede zu finden sind. Bei einer stark irregulären Zeitreihe wird die Wahrscheinlichkeit gleichartiger Folgeabschnitte nach gleichen Mustern gering sein, hieraus resultierte ein hoher ApEn – Wert. Beispielsweise wurde bei Patienten nach einem Myokardinfarkt ein erhöhter ApEn-Wert gegenüber gesunden Probanden gefunden [53, 54]. Eine Weiterentwicklung dieses Verfahrens stellt die SE dar. Hierfür wird die Wahrscheinlichkeit bestimmt, dass zwei gleiche Abschnitte aus m Datenpunkten auch dann gleich bleiben, wenn jeweils ein nachfolgender Datenpunkt integriert wird [55]. Tuzcu et al. [56] wiesen nach, dass der SE-Wert der BBI-Zeitreihe vor dem Einsetzen von Vorhofflimmern signifikant verringert war. Betrachtet man die SE über verschiedene Zeitskalen zur Beschreibung der Gesamtkomplexität eines Systems, gelangt man zur sogenannten Multiscale Entropy (MSE). Mit diesem Verfahren konnte eine höhere Komplexität der gesunden HRV gegenüber einer pathologischen HRV nachgewiesen werden [57, 58].

Poincaré Plot Analyse

Die Poincaré Plot Analyse (PPA) ist ein vorrangig visuelles Verfahren, bei welchem die Form einer Punktwolke beurteilt wird. Die Punktwolke ergibt sich bei der HRV-Analyse durch die Darstellung vom jeweiligen BBI zum vorhergehenden BBI. Aus der Punktwolke werden drei Indizes abgeleitet: SD1 (kurze Achse einer in die Punktwolke gefitteten Ellipse) als Maß für die Standardabweichung der kurzfristigen Schwankungen, SD2 (lange Achse einer in die Punktwolke gefitteten Ellipse) als Maß für die Standardabweichung der längerfristigen Schwankungen sowie das Verhältnis SD1/SD2 [59, 60].

Eine Erweiterung der traditionellen PPA stellt die Segmented Poincaré Plot Analysis (SPPA) dar. Im Gegensatz zur PPA, deren Indices stark mit linearen HRV-Parametern korrelieren [61], ermöglicht die SPPA die Quantifizierung nichtlinearer Interaktionseigenschaften. Sie basiert auf der Projektion eines

Gitters auf die Punktwolke, wobei die Höhe und Breite der Gitterelemente von den traditionellen SD1 (Höhe) und SD2-(Breite) Maßen abhängen [62].

3.2.2 Multivariate Zeitreihenanalyse

Joint Symbolic Dynamics und Symbolic Coupling Traces

Die Joint Symbolic Dynamics (JSD) stellt eine Erweiterung der Symbolischen Dynamik zur Interaktionsanalyse zwischen zwei Zeitreihen dar und wurde erstmalig von Baumert et al. [5] zur Untersuchung der Zusammenhänge zwischen Herzfrequenz und Systolischem Blutdruck in normalen Schwangerschaften vorgestellt. Die Methode basiert auf der Transformation eines bivariaten Vektors X mit den zwei Zeitreihen x und y in einen bivariaten Symbolvektor S mit n als Schlagindex unter der Verwendung des Alphabets A auf der Grundlage folgender Transformationsvorschriften:

$$s_n^{RR} = 0: (x_{n+1}^{RR} - x_n^{RR}) \leq 0$$

$$s_n^{RR} = 1: (x_{n+1}^{RR} - x_n^{RR}) > 0$$

$$s_n^{SBP} = 0: (x_{n+1}^{SBP} - x_n^{SBP}) \leq 0$$

$$s_n^{SBP} = 1: (x_{n+1}^{SBP} - x_n^{SBP}) > 0$$

Gl. 5-8

Somit werden verlängerte BBI-Intervalle bzw. ansteigende systolische Blutdruckwerte mit einer 1 codiert, während gleichbleibende oder sinkende Werte eine 0 zugewiesen bekommen. Die erhaltenen Symbolfolgen werden anschließend zu Wörtern der Wortlänge 3 zusammengefasst und deren jeweilige Häufigkeit in eine Matrix übertragen (Abb. 8).

Aus dieser Wortverteilungsmatrix w werden die relativen Häufigkeiten jedes Worttyps, die zusammengefassten Spalten- und Reihenwahrscheinlichkeiten sowie die Gesamtwahrscheinlichkeiten der Diagonalen JSDSym und JSDDiam und die Shannon Entropie als deskriptive Parameter bestimmt.

Eine weitere Möglichkeit der Auswertung ist die Klassifizierung der Wörter hinsichtlich ihrer Auftrittswahrscheinlichkeit (probability of occurrence – po) in die vier verschiedenen Gruppen: dominant words ($po \geq 3\%$), seldom words ($0,5\% \leq po \leq 1\%$), very seldom words ($po < 0,5\%$), moderate words ($1\% < po < 3\%$).

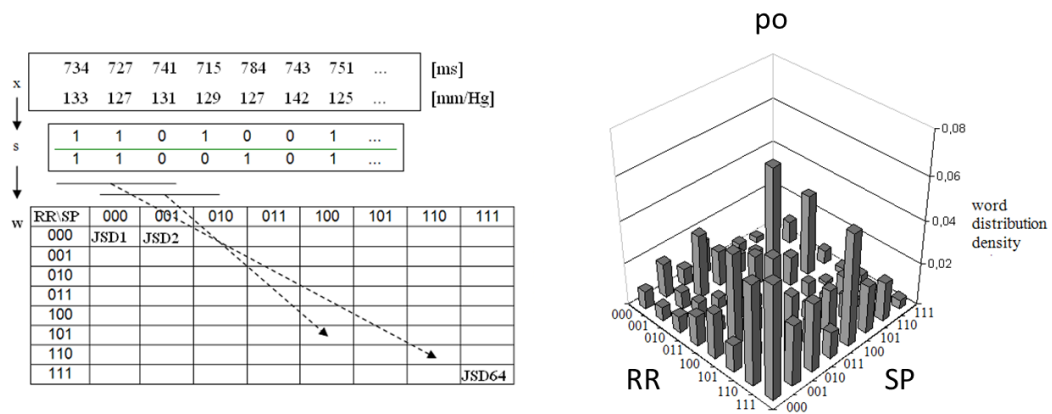


Abb. 8: Prinzip der Joint Symbolic Dynamics (JSD): Transformation zweier Zeitreihen in Symbolvektor s und anschließende Gruppierung in Wörter der Länge 3; Auswertung der Wortverteilungsmatrix (Beispiel rechts).

Mit der JSD konnten Baumert et al. [5] signifikante Unterschiede der autonomen Regulation zwischen Schwangeren und Nichtschwangeren nachweisen. Weitere Untersuchungen mit diesem Verfahren fanden zur Analyse kardiorespiratorischer Kopplungen statt. Kabir et al. [63] konnten verschiedene Verteilungsmatrizen in Abhängigkeit von der Körperposition (stehend/liegend) nachweisen. Des Weiteren fanden Caminal et al. [64] eine signifikant veränderte Wortverteilung bei Patienten, die keine spontane Atmung nach Trennung vom Beatmungsgerät beibehielten, gegenüber den Patienten, die erfolgreich von künstlicher Beatmung getrennt worden sind. Kürzlich wurde eine Variante der JSD vorgestellt, bei der die Transformation mit 3 Symbolen und einem Schwellwert $I \neq 0$ durchgeführt wird und die möglichen Worttypen in 8 Familien zusammengefasst werden. Diese sogenannte hochaufgelöste JSD (high resolution JSD – HRJSD) umgeht damit das Problem der äquivalenten Symbolvergabe für gleichbleibende und abfallende Werte und vermindert die Rausch- und Artefaktanfälligkeit des Verfahrens [65].

Ein weiteres Verfahren, basierend auf der JSD, ist die sogenannte Symbolic Coupling Traces –Methode (SCT), welche von Wessel et al. [66] und Suhrbier et al. [67] vorgestellt wurde. Mit dieser Methode können verzögerte Interaktionsmuster zwischen zwei Zeitreihen untersucht werden. Hierzu werden die symmetrischen und asymmetrischen Worttypen der Diagonalen sowie deren Differenz in Abhängigkeit von dem jeweiligen Zeitversatz zwischen den Zeitreihen bestimmt. Diese Parameter zeigten signifikante Veränderungen zwischen verschiedenen Schlafphasen bei gesunden Probanden aber auch zwischen Gesunden und hypertensiven Patienten mit Schlafapnoe.

Mutual Information

Die Berechnung der Mutual Information (MI), auch Transinformation genannt, basiert auf der Bestimmung der Shannon Entropie. Diese wurde von Shannon 1948 zur Quantifizierung des Informationsgehalts einer Zeitreihe vorgestellt [68]. Die Shannon Entropie $H(x)$ beschreibt demnach die statistischen Eigenschaften der stationären Zeitreihe x und deren Vorhersagbarkeit aufgrund der Wahrscheinlichkeitsverteilung. Sie wird berechnet mit

$$H(x) = - \sum p_i * \log p_i$$

Gl. 9

mit i als Anzahl der Bins und p_i als Wahrscheinlichkeit des jeweiligen Bins.

Zur Bestimmung der MI werden die jeweiligen Shannon Entropien $H(x)$ und $H(y)$ der zwei Zeitreihen sowie die gemeinsame Shannon Entropie $H(x,y)$ berechnet. Die MI ergibt sich nach folgender Formel:

$$MI = H(x) + H(y) - H(x,y) = \sum_{n,m=1}^{N_s} p(x_m, y_n) * \log_2 \frac{p(x_m, y_n)}{p(x_m) * p(y_n)}$$

Gl. 10

Dieser Parameter kann zur qualitativen und quantitativen Analyse der Interaktionen zwischen zwei Zeitreihen herangezogen werden. Je höher der Wert der MI ist, umso stärker ist die Abhängigkeit beider Zeitreihen, der Wert 0 repräsentiert die vollständige Unabhängigkeit voneinander [69, 70]. Hoyer et al. [70] konnten beispielsweise nachweisen, dass die MI der kardiorespiratorischen Interaktion die Klassifikation von Patienten nach Myokardinfarkt von gesunden Probanden gegenüber traditionellen HRV-Indices deutlich verbesserte.

Cross Conditional Entropy

Neben der bereits erwähnten Shannon Entropie konnte sich die Bestimmung der Conditional Entropy (CE) als nichtlineares Maß für die Regularität eines Signals etablieren. Je größer die Werte der CE sind, umso kleiner ist die Regularität des Signals. Vorteil der CE ist, dass sie bereits für kleinere Datenmengen bestimmt werden kann. Die CE ist dabei unabhängig von der vorliegenden Signalamplitude, da eine Normalisierung hinsichtlich des Mittelwertes und der Standardabweichung erfolgt. Anschließend erfolgt eine Quantisierung des Signals in ganzzahlige Werte in ξ Stufen. Der Phasenraum von x wird mit dem aktuellen Wert von $x(i)$ und vergangenen Werten von $x(i)$ rekonstruiert. Dazu werden $(N-L+1)$ -Muster $x_L(i)$ mit der Länge L extrahiert. Die Größe der Einbettungsdimension L sollte ausreichend hoch gewählt werden, um ein Wiedererkennen von Punkten im Phasenraum zu erlauben [6]. Die CE in Abhängigkeit von L ergibt sich dann aus:

$$CE(L|L-1) = - \sum_{L-1} p_{L-1} \sum_{L|L-1} p_{L|L-1} \ln p_{L|L-1}$$

Gl.11

Hierbei steht der erste Term für die Wahrscheinlichkeit des Auftretens des Musters $x_{L-1}(i)$ und der zweite Term für die Wahrscheinlichkeit des aktuellen Wertes in Verbindung mit dem Auftreten des Musters $x_{L-1}(i)$. Somit repräsentiert die CE die Menge an Informationen, die im aktuellen Sample beinhaltet ist, wenn

die vorangegangenen L-1-Werte bekannt sind. Drückt man diese Gleichung mit Hilfe der Shannon-Entropie aus, so erhält man:

$$CE_x(L) = H(x(i)) - H(x_{L-1})$$

Gl. 12

Hieraus wird ersichtlich, dass $CE(1)$ genau der Shannon-Entropie des Signals entspricht, da keine vergangenen Werte den aktuellen Wert beeinflussen können. Tendiert CE bei Vergrößerung von L gegen Null, dann ist $x(i)$ ein periodisches Signal. Wenn die Punkte von $x(i)$ unabhängig voneinander sind, wird die CE Eins.

Um die Interaktion zwischen zwei Signalen x und y zu analysieren, wurde das Konzept der CE erweitert. Hier werden die vergangenen L-1-Werte eines Signals $x(i)$ mit dem folgenden Wert des Signals $y(i)$ als Muster betrachtet.

$$CE_{y|x}(L) = - \sum_{L-1} p(x_{L-1}) \sum_{i|L-1} p(y(i)|x_{L-1}) * \ln p(y(i)|x_{L-1})$$

Gl. 13

Mit der Cross Conditional Entropy (CCE) kann eine Aussage über den Informationsgehalt eines Signals über das andere Signal getroffen werden. Die CCE beschreibt den Gehalt der Information des Samples $x(i)$, wenn ein bestimmtes Muster der Länge L-1 von $y(i)$ auftritt. Dabei können drei Fälle eintreten:

1. Die CCE nimmt den Wert Null an, wenn mit einer bestimmten Anzahl Samples von x der Wert von y komplett vorausgesagt werden kann.
2. Bei einem konstant sehr hohen Wert der CCE sind x und y unabhängige Prozesse.
3. Die CCE nimmt bis zu einem Wert zwischen diesen Extremen ab, wenn sich x teilweise aus dem vergangenen Verlauf von y vorhersagen lässt [71].

Zusätzlich kann mittels der CCE der Synchronisationsindex SI , der zur Beschreibung des Informationsaustauschs zwischen beiden Zeitreihen dient, bestimmt werden. Hierzu wird die sogenannte *uncoupling function* aus dem Minimum der normalisierten $CCE_{y|x}(L)$ bzw. der $CCE_{x|y}(L)$ folgendermaßen ermittelt:

$$UF_{x,y}(L) = \min(NCE_{y|x}(L), NCE_{x|y}(L))$$

Gl. 14

Der SI berechnet sich dann aus:

$$SI_{x,y} = 1 - \min(UF_{x,y}(L))$$

Gl.15

Nimmt der SI den Wert 0 an, so liegen ungekoppelte Signale vor, bei einem Wert von 1 handelt es sich um perfekt synchronisierte Signale und bei Werten zwischen 0 und 1 gibt es dynamische Kopplungs- und Interaktionsprozesse zwischen beiden Signalen [6].

Porta et al. [72] verglichen mittels der Analyse der CCE die Kopplung zwischen Herzfrequenz und systolischem Blutdruck bei Patienten nach Herztransplantation und gesunden Probanden bei Kipptischuntersuchungen. Sie stellten ein Fehlen der kausalen Wirkung des Blutdrucks auf die Herzfrequenz bei kürzlich transplantierten Patienten fest, welcher sich bei längerfristig transplantierten Patienten wieder zu regenerieren begonnen hatte. In Gesunden konnte ein progressiver Anstieg der Kopplung von Systole auf Herzfrequenz mit Erhöhung des Kippwinkels nachgewiesen werden.

3.3 Analyse morphologischer Parameter

3.3.1 Morphologische P-Wellen-Analyse

Für die Messung der P-Wellen-Dauer wurde ursprünglich das sogenannte Signal-Averaged-ECG (SAECG) entwickelt, welches durch spezielle Aufnahme- und Verstärkertechnik, aber auch besondere signalanalytische Methoden für die Analyse niedriger Amplitudenwerte geeignet ist [73]. Mit diesem Verfahren konnte mehrfach gezeigt werden, dass eine verlängert P-Wellen-Dauer mit der Entwicklung von Vorhofflimmern assoziiert ist [74, 75]. Es existieren aber verschiedene weitere Faktoren, die eine Veränderung der mittels SAECG bestimmten P-Wellen-Dauer beeinflussen. Durch Messungen mit einem Katheter konnte gezeigt werden, dass eine breite P-Welle deutlich mit einer Verlängerung der intra-atrialen Leitungsgeschwindigkeit bei Vergrößerung des linken Vorhofs korreliert [76]. Die P-Wellen-Dauer aus dem SAECG steigt bei Gesunden auch mit dem Alter an [77]. Weiterhin ist die P-Wellen-Dauer vom autonomen Status abhängig [78]. Das parasympathische sowie das β -adrenerge System können die P-Wellen-Dauer durch die Regulation der intra-atrialen Leitungsgeschwindigkeit beeinflussen.

Ein weiterer Parameter, der eingeführt wurde um die räumliche Variabilität der P-Wellen-Dauer und somit die heterogene atriale Erregungsleitung zu beschreiben, ist die sogenannte P-Wellen-Dispersion. Diese ist definiert als die Differenz zwischen der längsten und der kürzesten P-Wellen-Dauer eines Herzzyklus, die in den verschiedenen Ableitungen eines 12-Kanal-EKG gemessen wurde [79]. Von Dilaveris et al. [79] konnte gezeigt werden, dass dieser Index in Patienten mit paroxysmalem Vorhofflimmern gegenüber einer gesunden Kontrollgruppe deutlich erhöht ist. In einer anderen Studie von Weber et al. [80] wurde herausgefunden, dass die P-Wellen-Dispersion in Patienten mit postoperativem Vorhofflimmern nach einer koronaren Bypass-Operation signifikant höher war, als bei der Patientengruppe, die kein Vorhofflimmern entwickelte. Diese Ergebnisse konnten auch in neueren Studien bestätigt werden [81, 82]. Zusammenfassend wurde nachgewiesen, dass die P-Wellen-Dispersion ein sensibler und

spezifischer EKG-Marker zur Vorhersage von Vorhofflimmern in verschiedenen Patientengruppen ist [83].

3.3.2 Morphologische Analyse der ST-Strecke

Die ST-Strecke repräsentiert den Zustand der vollständigen elektrischen Erregung der Ventrikel und stellt sich daher im EKG als isoelektrische Linie zwischen dem Ende des QRS-Komplexes und dem Beginn der T-Welle dar.

Die Morphologie der ST-Strecke ist ein wichtiger Indikator zur Diagnose der Patienten mit akutem Koronarsyndrom. In der Klinik wird im Wesentlichen eine Differenzierung in zwei Patientengruppen anhand des Ruhe-EKG vorgenommen. Patienten mit einer typischen klinischen Symptomatik und einer ST-Streckenhebung werden von denen ohne ST-Streckenhebung abgegrenzt [84]. Als ST-Strecken-Hebung bezeichnet man die Anhebung dieser Strecke über die isoelektrische Linie $\geq 0,1$ mV in zwei Extremitätenableitungen oder $\geq 0,2$ mV in zwei benachbarten Brustwandableitungen [19]. Eine ST-Strecken-Hebung gilt als typisches Anzeichen für einen Myokardinfarkt (STEMI – ST elevation myocardial infarct). Bei diesen Patienten liegt meist ein kompletter Koronargefäßverschluss vor. Bei Patienten ohne ST-Strecken-Hebung wird in Abhängigkeit von der Feststellung erhöhter kardialer Enzyme oder Proteine ein Nicht-ST-Hebungs-Myokardinfarkt (NSTEMI) oder eine instabile Angina Pectoris diagnostiziert. Bei diesen Patienten ist in der Regel der Verschluss der Koronargefäße noch nicht vollständig eingetreten, ihre Prognose ist aber bereits ungünstig. Bei ca. 15% dieser Patienten tritt in den folgenden 6 Monaten ein Myokardinfarkt bzw. der plötzliche Herztod ein [84].

ST-Strecken-Senkungen können vielfältige morphologische Ausprägungsformen (aszendierend, deszendierend, muldenförmig etc.) aufweisen. Ihre Ursachen sind ebenfalls vielfältig (Ischämie, Hypertrophie, Schenkelblöcke) und können auch auf medikamentöse Einflüsse zurückzuführen sein [19].

3.3.3 Blutdruckkurvenformanalyse

Es gibt bereits erste Ansätze, welche die Morphologie der kontinuierlichen Blutdruckkurve nutzen, um Aussagen, über den Zustand der peripheren Gefäße, insbesondere über die Steifigkeit der Arterienwände zu machen. Hierbei wurden die Pulswellengeschwindigkeit und die Amplitudenveränderung durch das Auftreffen der reflektierten Wellen als wichtige Indikatoren für eine veränderte Elastizität der Arterien in Betracht gezogen [85]. Eine Erhöhung der Steifigkeit der Arterien resultiert somit in einer erhöhten Pulswellengeschwindigkeit und in einem schnelleren Eintreffen der reflektierten Wellenanteile [86]. Des Weiteren wurde bereits eine Alters- und Belastungsabhängigkeit der Morphologie der Blutdruckkurve anhand des Augmentation Index⁵ bzw. des Reflectance Index⁶ nachgewiesen [87]. Eine verstärkte systolische Reflexion aufgrund einer eingeschränkten Elastizität der Aorta konnte bereits als wichtiger Risikofaktor für beginnende kardiovaskuläre Erkrankungen, z.B. die koronare Herzerkrankung [88], identifiziert werden. Auch bei der Unterscheidung der Präeklampsie, als schwerster Form einer Bluthochdruckerkrankung während der Schwangerschaft

⁵ Verhältnis der Amplituden von systolisch reflektierter Welle zum systolischen Maximum

⁶ Verhältnis der Amplituden von diastolisch reflektierter Welle zum systolischen Maximum

von anderen schwangerschaftsbegleitenden Hypertonieformen, konnte die Analyse der Morphologie der Blutdruckkurve erfolgreich eingesetzt werden [89].

3.4 Bekannte Interaktionsmechanismen zwischen Herzfrequenz und morphologischen EKG-Parametern

3.4.1 Herzfrequenzkorrektur des QT-Intervalls und Long-QT-Syndrom

Die Abhängigkeit der Länge des QT-Intervalls, welches die Dauer der ventrikulären De- und Repolarisation darstellt, von der Herzfrequenz ist ein bereits sehr lange bekanntes Phänomen; je höher die Herzfrequenz ist, umso kürzer ist normalerweise das QT-Intervall und vice versa. Im Laufe der Zeit wurden verschiedene Korrekturverfahren vorgeschlagen, um diese Korrelation zwischen beiden Parametern zu minimieren und eine frequenzunabhängige QT-Intervalldauer zu erhalten. Die am meisten angewandte Methode ist hierbei die Korrektur mittels der sogenannten Bazett-Formel aus dem Jahr 1920, welche die QT-Dauer auf eine Herzfrequenz von 60 Schlägen/Minute normiert [8]:

$$QTc = \frac{QT(ms)}{\sqrt{RR(s)}}$$

Gl. 16

Die Bazett-Formel hat allerdings den Nachteil, dass valide Ergebnisse nur innerhalb eines Frequenzbereiches von 60 bis 100 Schlägen pro Minute erzielt werden, während es bei geringeren Herzfrequenzen zu einer Unterkorrektur bzw. bei höheren Herzfrequenzen zu einer Überkorrektur kommt [90]. Inzwischen existieren verschiedene andere Korrekturformeln, beispielsweise die Formeln von Fridericis, Framingham oder Hodges, die sich aber trotz ihrer höheren Präzision noch wenig in der klinischen Praxis durchsetzen konnten [91].

In vielen klinischen und pharmazeutischen Studien wurde mit Hilfe dieser Formel die diagnostische Aussagekraft einer Verlängerung des QT-Intervalls untersucht. Von einer pathologischen QTc-Intervall-Dauer geht man ab einem Wert von über 440ms aus, die meisten Arrhythmien sind aber mit Dauern über 500ms assoziiert. Verlängerte QTc-Dauern können durch verschiedene Medikamente, Hypokaliämie oder Hypomagnesiämie hervorgerufen werden und die sogenannten Torsade de pointes-Tachykardien und somit lebensbedrohliche Arrhythmien auslösen. Zusätzlich bestehen neben diesen erworbenen Ursachen einige kongenitale Formen der Erkrankung (Romano-Ward-Syndrom, Jervell-und-Lange-Nielsen-Syndrom).

Der zugrunde liegende Mechanismus für das Long-QT-Syndrom ist eine Verlängerung der als Phase 2 bezeichneten Plateauphase des Aktionspotentials in den Zellen des Myokards. Während dieser Phase kommt es zu erneuten spontanen Depolarisationen, die wiederum ein Aktionspotenzial auslösen, und damit schwerwiegende Arrhythmien induzieren kann. Die Verlängerung der

Plateauphase erfolgt bei kongenitalen Erkrankungen durch abnorme Eigenschaften der Ionenkanäle, einerseits durch einen reduzierten Ionen-transport der Kalium-Ionenkanäle oder andererseits einen gesteigerten Transport der Natrium-Ionenkanäle. Beim erworbenen Long-QT-Syndrom ist die reduzierte Kalium-Ionenkanal-Leistung ursächlich [92].

Die medikamentenbedingte Verlängerung des QT-Intervalls hat in den letzten Jahren viel Aufmerksamkeit erregt. Zu den betroffenen Medikamenten zählen vor allem die repolarisationsverlängernden Antiarrhythmika, aber auch viele Medikamente mit nichtkardialer Indikation (Antibiotika, Neuroleptika). Aufgrund der schwerwiegenden Nebenwirkung einer überschießenden QT-Verlängerung wurden mehrere Medikamente vom Markt genommen [93]. Weitere Kofaktoren, die ein Einsetzen von Torsade de pointes begünstigen, sind Bradykardien sowie das Vorliegen einer myokardialen Hypertrophie. Außerdem sind Frauen sehr viel häufiger von medikamenteninduziertem Torsade de pointes betroffen [93].

Die Analyse der Schlag-zu-Schlag-Variabilität der QT-Dauer erbrachte in den vergangenen Jahren ebenfalls einige interessante Ergebnisse in Bezug auf kardiovaskuläre Erkrankungen. Hierzu wird am häufigsten der sogenannte QT-Variabilitätsindex QTVI nach der Formel von Berger bestimmt [94]:

$$QTVI = \log \frac{QT_v/QT_m^2}{RR_v/RR_m^2}$$

Gl. 17

mit QT_v bzw. RR_v als Varianzen und QT_m bzw. RR_m als Mittelwerte der beiden Zeitreihen.

Eine Erhöhung dieses Index erwies sich bereits als starker Prädiktor für ventrikuläre Tachykardien [94], aber auch für den plötzlichen Herztod bei Patienten nach Myokardinfarkt [95]. Des Weiteren konnten erhöhte QTVI-Werte in Patienten mit ischämischer Herzerkrankung [96] sowie Long-QT-Syndrom [97] nachgewiesen werden. Ein erhöhter QTVI wird mit einer vermehrten Repolarisations-Labilität assoziiert [94]. Auch die Induktion von sympathischem Stress, beispielsweise durch Körperlageänderungen oder Medikamente, führt zu einer vermehrten QT-Variabilität [98]. Dies ist insbesondere interessant, da auch bei Schizophrenen eine signifikante Erhöhung dieses Parameters gegenüber einer gesunden Kontrollgruppe festgestellt wurde, was auf eine erhöhte sympathische Aktivität bei dieser Patientengruppe schließen lässt [99].

3.4.2 T-Wave-Alternans

Im Jahre 1994 wurde von der Arbeitsgruppe Rosenbaum et al. [100] eine Studie veröffentlicht, die den Nachweis erbrachte, dass die Analyse der Alternans des ST-Segments und der T-Welle einen vergleichbaren prognostischen Marker hinsichtlich der Risikoerkennung für den plötzlichen Herztod darstellt wie die programmierte Elektrostimulation. Dieses Verfahren basiert auf der Erfassung alternierender Repolarisationsmuster, d.h. auf der von Schlag-zu-Schlag alternierenden Änderung der Amplitude und Morphologie der ST-Strecke und der T-Welle. Das Auftreten solcher Alternanzen korrespondiert mit einer erhöhten

elektrischen Heterogenität des Myokards und somit mit einer gesteigerten Arrhythmieeigung [101].

Zwei etablierte Methoden zur Bestimmung dieser sogenannten T-Wellen-Alternans (TWA) sind die Spektralanalyse und die Modified Moving Average Methode.

Die Spektralanalyse erfolgt üblicherweise anhand von 128 konsekutiven regelmäßigen Herzschlägen. Von diesen Schlägen wird die schlagweise Veränderung der Amplitude des ST-Segments und der T-Welle an einem relativ zum QRS-Komplex festgelegten Punkt gemessen. Die entstandene Zeitreihe wird anschließend einer Fast Fourier Transformation unterzogen und die für die TWA charakteristische Frequenz von 0,5 Zyklen/Schlag in Relation zu anderen periodischen Schwankungen ausgewertet [102]. Obwohl solche Phänomene bei allen Herzfrequenzen auftreten können, hat es sich als sinnvoll erwiesen, eine Erhöhung der Herzfrequenz (ca. 100 bis 120 Herzschläge/Minute) durch ein Belastungsmanöver zu induzieren, um verlässliche Werte für die TWA zu erhalten [103]. Die TWA wird gewöhnlich aus prekordialen und orthogonalen EKG-Ableitungen bestimmt. Die zu analysierenden Abschnitten dürfen dabei nicht mehr als 10% ektopische Schläge enthalten, da höhere Werte zu fehlerhaften Einflüssen auf das Spektrum führen würden.

Um Störeinflüsse zu minimieren, wurde die Modified Moving Average Methode (MMA) zur Bestimmung der TWA eingeführt. Bei diesem Algorithmus werden gerade und ungerade Schläge separiert und jeweils ein Medianschlag für jede der beiden Schlagklassen gebildet. Diese Mediankomplexe werden übereinandergelegt und die Differenz aller Punkte innerhalb des JT-Segmentes zwischen beiden bestimmt. Die über 10 bis 15 s gemittelte Differenz entspricht dem Wert der TWA. Durch das Weiterschieben des Analysefensters wird eine jeweilige Aktualisierung der Mediankomplexe sichergestellt, welche durch die zusätzlich Festlegung sogenannte Update-Faktoren beeinflusst werden kann [101]. Diese Methode kann sowohl während der Erstellung eines Routine-EKG sowie in verschiedenen Belastungsphasen anhand der prekordialen Ableitungen erstellt werden.

Der größte Unterschied der beiden Methoden besteht in der Verarbeitung von Rausch- und Störeinflüssen. Des Weiteren berechnet die spektrale Methode die TWA basierend auf einemspektralen Mittelwert aus 128 Schlägen, während die MMA-Methode das Maximum der TWA für jedes 10 bis 15 Sekunden Intervall ermittelt. Jedoch haben beide Verfahren ihr Potential in der Risikostratifizierung für das Auftreten lebensbedrohlicher Arrhythmien und den plötzlichen Herztod beweisen können. Die Spektralmethode wurde in verschiedenen Studien an ca. 7200 Patienten mit verschiedenen kardiovaskulären Erkrankungen, beispielsweise Myokardinfarkt, kongestive Herzinsuffizienz, ischämische und dilatative Kardiomyopathie erfolgreich angewandt [101]. Auch der prädiktive Wert der MMA-Methode konnte in diversen Studien an über 4800 Patienten mit koronarer Herzerkrankung, mit Myokardinfarkt, Herzinsuffizienz oder Kardiomyopathie validiert werden [101]. Es wurde gezeigt, dass Patienten mit positivem TWA-Nachweis bzw. mit unsicher bestimmbarer TWA ein erhöhtes Risiko gegenüber den Patienten mit negativer TWA aufweisen. Somit ist die TWA

als unterstützendes Kriterium zur Identifikation von Patienten, die von einem prophylaktischen implantierbaren Defibrillator profitieren würden, geeignet und kann so einen Beitrag zur Kosteneffizienz dieses Verfahrens leisten [104].

3.4.3 Baroreflexsensitivität – Duale Sequenzmethode

Die Duale Sequenzmethode zur Bestimmung der Baroreflexsensitivität (BRS) beruht auf der Analyse der Herzfrequenzänderung in Folge von spontanen Fluktuationen des systolischen Blutdruckes. Die Sequenzmethode wurde erstmalig von Bertinieri et al. [105] vorgestellt und später zur Dualen Sequenzmethode von Malberg et al. [106] erweitert. Dabei werden im Gegensatz zu anderen Verfahren sowohl die bradykarden (Herzfrequenzabfall in Folge eines Blutdruckanstieges) als auch die tachykarden (Herzfrequenzanstieg in Folge eines Blutdruckabfalls) Schwankungen betrachtet [106]. Zunächst werden alle Sequenzen von mindestens 3 konsekutiven Herzschlägen detektiert, bei denen eine Blutdruckänderung von mind. 1mmHg eine BBI-Änderung von mind. 5 ms bewirkt. Für jede Sequenz wird die Regression zwischen Blutdruck- und BBI-Werten berechnet und der Anstieg dieser Regressionsgerade als Index für die BRS betrachtet. Die Anstiege aller bradykarden bzw. tachykarden Sequenzen, meist innerhalb von 30 min, werden anschließend gemittelt und als Indices für die Beurteilung der BRS betrachtet (b_slope, t_slope). Zusätzlich erfolgt die Auswertung der berechneten Anstiege durch Splittung und Einteilung in bestimmte Anstiegsgruppen und deren prozentuale Anteile an der Gesamtanzahl der Sequenzen.

3.5 Mikrozirkulationsanalyse mittels Spektralanalyse des Laser-Doppler-Flowmetrie-Signals

In den letzten Jahrzehnten hat die Analyse der peripheren Durchblutung wichtige Erkenntnisse auf dem Gebiet der vaskulären Erkrankungen hervorgebracht [107, 108]. Verschiedene Autoren haben festgestellt, dass die Funktionsfähigkeit der kutanen Durchblutung die Konstitution des gesamten mikrozirkulatorischen Gefäßsystems widerspiegelt [109-111], insbesondere auch der kardialen und renalen Kleinstgefäße. Die Untersuchung der kutanen Durchblutungsfunktion kann mittels der Spektralanalyse des Blutflusses, gemessen mit der LDF-Technologie, erfolgen. Die Spektralanalyse ermöglicht die Beurteilung der Vasomotorik, also der rhythmischen Kontraktion und Dilatation der Gefäße aufgrund der verschiedenen neuronalen, humoralen und metabolischen Regulationsmechanismen. Hierbei haben sich in verschiedenen Studien fünf Spektralbereiche etabliert [111, 112]. Drei dieser Frequenzintervalle repräsentieren die lokale Durchblutungsregulation:

- Endotheliale Aktivität (0,01 bis 0,02 Hz): lokal-metabolische Autoregulation, aufgrund einer Dehnung im Gefäßendothel werden gefäßaktive Substanzen freigesetzt
- Neuronale Aktivität (0,02 bis 0,06 Hz): lokale Regulation der Gefäßweite durch Innervation der Gefäßwände mit Fasern des Sympathikus

- Myogene Aktivität (0,06 bis 0,2 Hz): myogene Autoregulation durch Kontraktion der Gefäße in Abhängigkeit vom transmuralen Druck

Des Weiteren wurden Aktivitäten in zwei Frequenzbereichen gefunden, die sich globalen hämodynamischen Prozessen zuordnen lassen:

- Respiratorische Aktivität (0,2 bis 0,6 Hz)
- Kardiale Aktivität (0,6 bis 1,6 Hz)

Die spektrale Auswertung des Blutflusses erfolgt oft basierend auf einer Short Time Fourier Transformation [30, 31], aber auch auf Basis einer Wavelet Transformation [112]. Betrachtet werden die maximalen spektralen Anteile in den jeweiligen Frequenzbändern meist als Vergleich zwischen einer Ruhephase und während einer Belastungsphase. Dazu dient häufig der sogenannte Post-Occlusive Reactive Hyperemia Test (PORH-Test). Die reaktive Hyperämie, d.h. die Durchblutungssteigerung eines Gewebes im Anschluss an eine Unterbrechung oder starke Einschränkung seiner Blutzufuhr [113], dient als Indikator für die endotheliale Fähigkeit zur Vasodilation. Bei der Durchführung des PORH-Tests wird in der Regel eine Ischämie im Unterarm durch Aufpumpen einer Blutdruckmanschette am Oberarm erzeugt. Durch Ablassen des Drucks aus der Manschette wird im Unterarm eine Hyperämie induziert. Die in dieser Phase erfassten Parameter können zur Überprüfung der endothelialen Dysfunktion genutzt werden [114].

Die Spektralanalyse des LDF-Signals führte zu einigen interessanten Ergebnissen bei verschiedenen vaskulären Erkrankungen. So konnte beispielsweise gezeigt werden, dass die spektralen Parameter bei Patienten mit peripherer arterieller Verschlusskrankheit in Stadium II verändert waren [30]. Die gleiche Arbeitsgruppe hat nachgewiesen, dass der Blutfluss von Patienten mit essentieller Hypertonie ein verändertes Spektrum in Abhängigkeit von der Dauer ihrer Erkrankung aufweist [31]. Patienten mit einer Erstdiagnose zeigten eine Beeinträchtigung der neuronalen und myogenen Aktivität, während bei Patienten mit bereits langandauernder Erkrankung der endotheliale und sympathische Bereich verändert waren. Eine andere Studie untersuchte die Mikrozirkulation von diabetischen Patienten und fand ebenfalls eine Veränderung der neuronalen Blutflusskomponente [115].

4. Analyse der Interaktion morphologischer und rhythmischer Parameter aus kardiovaskulären Zeitreihen bei Patienten mit Schizophrenie

4.1 Studienbeschreibung

4.1.1 Das Krankheitsbild der Schizophrenie

Die Schizophrenie ist durch ein charakteristisches Störungsmuster verschiedener psychischer Bereiche wie Wahrnehmung, Denken, Ichfunktion, Affektivität, Antrieb und Psychomotorik gekennzeichnet. Das Krankheitsbild setzt sich einerseits aus episodisch auftretenden akuten psychotischen Zuständen und andererseits aus chronischen Beeinträchtigungen mit persistierenden positiven (z. B. Wahn, Halluzinationen) und/oder negativen Symptomen (z. B. Affektverflachung, Antriebsminderung, sozialer Rückzug) zusammen [116]. Meta-Analysen aller wichtigen weltweit verfügbaren Studienmaterials stellten eine durchschnittliche Inzidenz von 8-43 pro 100000 Personen pro Jahr und eine Gesamtprävalenz von 1,9-10 pro 1000 Personen fest [9, 10]. Dies bedeutet, dass allein in Deutschland bis zu 800000 Menschen betroffen sind. Die Lebenszeitprävalenz, d. h. das Risiko einer bestimmten Person, im Laufe des Lebens mindestens einmal an Schizophrenie zu erkranken, liegt weltweit zwischen 0,5 bis 1,6%. Die Erkrankung tritt dabei meist zwischen dem 15. und dem 35. Lebensjahr auf, wobei Männer etwa 3–4 Jahre früher als Frauen erkranken, aber das Lebenszeitrisiko zwischen den Geschlechtern insgesamt gleich ist [116].

Dem Vollbild der Erkrankung geht meist ein bis zu mehrere Jahre dauerndes Vorstadium voraus, welches durch uncharakteristische Störungen im Bereich von Kognition, Affekt und sozialem Verhalten gekennzeichnet ist. Nach Krankheitsbeginn kommt es unter der Behandlung meist rasch zum Abklingen der ersten psychotischen Episode, nach der etwa 20% der Erkrankten wieder völlig psychisch gesund sind. Bei den übrigen 80% kommt es zu einer Remission von unterschiedlichem Ausmaß von Symptommfreiheit bis hin zu einem erheblichen Maß kognitiver und sozialer Behinderung [116].

Das „Vulnerabilitäts-Stress-Coping-Modell“ ist zurzeit das Modell, welches im Hinblick auf die Ätiopathogenese der Schizophrenie am meisten akzeptiert wird, da es neurobiologische, psychologische und soziale Faktoren berücksichtigt. Es geht von einer permanenten (auch zwischen akuten Episoden) vorhandenen Vulnerabilität aus, deren Ursache in genetischen und/oder nicht-genetischen Einflüssen gesehen wird. Stressoren biologischer und psychosozialer Natur, die mit dem in seiner Verarbeitungskapazität reduzierten System interagieren, führen bei nicht ausreichenden Bewältigungsmöglichkeiten (Coping) zu dessen Funktionsversagen mit Folge akuter psychotischer Symptomatik. Neurobiochemisch findet dieser Zustand seinen Ausdruck u. a. in einer Überaktivität des mesolimbischen dopaminergen Systems [116].

Patienten mit Schizophrenie haben eine stark verminderte Lebenserwartung aufgrund von Suiziden und Unfällen mit Todesfolge aber auch aufgrund einer erhöhten Rate an körperlichen Krankheiten wie z.B. kardiovaskulären und respiratorischen Erkrankungen. Es ist bereits bekannt, dass Patienten mit Schizophrenie ein 3fach erhöhtes Mortalitätsrisiko aufgrund einer kardiovaskulären Erkrankung oder eines kardiovaskulären Ereignisses haben [11, 12]. Verschiedene Autoren konnten diesbezüglich einen Zusammenhang mit einer eingeschränkten autonomen Regulation belegen. Beispielsweise konnte eine erhöhte Herzfrequenz sowie eine verstärkte Respirationsfrequenz aber reduzierte kardiorespiratorische Kopplung bei schizophrenen Patienten bereits nachgewiesen werden [117, 118]. Ebenfalls geht die Erkrankung mit einer reduzierten Baroreflexsensitivität und HRV einher [119-121].

Ziel dieser Studie war die Analyse der Variabilität der morphologischen Parameter des EKG und der kontinuierlichen Blutdruckkurve sowie deren Interaktion mit der Herzfrequenz, um weitere Hinweise auf die möglichen Ursachen des erhöhten Mortalitäts- und Morbiditätsrisikos bei Schizophrenen zu gewinnen. Hierzu sollten etablierte Verfahren der linearen und nichtlinearen Analyse von Zeitreihen angewandt werden sowie neuartige Verfahren zur Interaktions- bzw. Kopplungsanalyse entwickelt werden. Des Weiteren sollte die Mikrozirkulation dieser Patienten im Hinblick auf Veränderungen gegenüber gesunden Probanden mittels innovativer Algorithmen zur Auswertung des Laser-Doppler-Blutfluss-Signals untersucht werden.

4.1.2 Daten

Im Rahmen dieser Studie wurden Datensätze von 66 Kontrollen (CON) und 67 Patienten (PAT) mit akuter Schizophrenie im unmedizierten Zustand analysiert. Von diesen Probanden lagen ein 30minütiges 2-kanaliges Ruhe-EKG sowie die simultan erfasste kontinuierliche Blutdruckkurve (CNSystems TaskForce Monitor) mit einer Abtastfrequenz von 1000 Hz vor. Eine zusammenfassende Patientenbeschreibung ist in Tabelle 2 zu finden. Die Erfassung der Daten entsprach den Richtlinien der Deklaration von Helsinki⁷. Von allen teilnehmenden Personen lag eine Einverständniserklärung vor.

Tabelle 2: Stammdaten der in die Schizophrenie-Studie eingeschlossenen Probanden

Gruppe	Anzahl	Anzahl	MW±Std
		männlich/weiblich	Alter (in Jahre)
CON	66	36/30	30,4 ± 11,3
PAT	67	34/33	33,7 ± 13,9

4.1.3 Extraktion der Parameter

Die Bestimmung der BBI-Zeitreihe sowie der Zeitreihen der morphologischen EKG-Parameter erfolgte mit einer von der Firma custo med GmbH bereitgestellten modifizierten Software, die eine schlagweise Bestimmung und

⁷ Deklaration der World Medical Association zu Ethischen Grundsätzen für die medizinische Forschung am Menschen von 1964

Speicherung der Parameter ermöglicht. Folgende morphologischen Parameter wurden aus dem EKG extrahiert:

- Dauer der P-Welle: PDur
- Amplitude der P-Welle in der I. Ableitung: PIamp
- Amplitude der P-Welle in der II. Ableitung: PIIamp
- Dauer der PQ-Strecke: PQDur
- Amplitude der Q-Zacke in der I. Ableitung: QIAmp
- Amplitude der Q-Zacke in der II. Ableitung: QIIamp
- Amplitude der R-Zacke in der I. Ableitung: RIAmp
- Amplitude der R-Zacke in der II. Ableitung: RIIamp
- Amplitude der S-Zacke in der I. Ableitung: SIAmp
- Amplitude der S-Zacke in der II. Ableitung: SIIamp
- Dauer des QRS-Komplexes: QRSDur
- Amplitude der ST-Strecke in der I. Ableitung: STIAmp
- Amplitude der ST-Strecke in der II. Ableitung: STIIamp
- Amplitude der T-Strecke in der I. Ableitung: TIAmp
- Amplitude der T-Strecke in der II. Ableitung: TIIamp
- Dauer des QT-Intervalls: QTDur

Nach visueller Überprüfung der extrahierten Parameterzeitreihen und Ausschluss der Patienten mit Aufnahmen, die weniger als 1200 Herzperioden enthielten, verblieben noch 63 Kontrollen und 60 Patienten für die folgenden Untersuchungen. Aus den Zeitreihen wurden nun für jeden morphologischen Parameter die 1200 Herzschläge mit der geringsten Anzahl an Fehlstellen bestimmt, eventuelle Lücken wurden durch Interpolation geschlossen. Datensätze mit Fehldetektionen größer als 20% wurden für die jeweilige Analyse ausgeschlossen. Des Weiteren erfolgte eine adaptive Filterung der Zeitreihen (Abb. 9). Aufgrund der nur geringen Anzahl verbleibender Datensätze wurde die Analyse der Amplitude der Q-Zacke nicht weiter fortgesetzt.

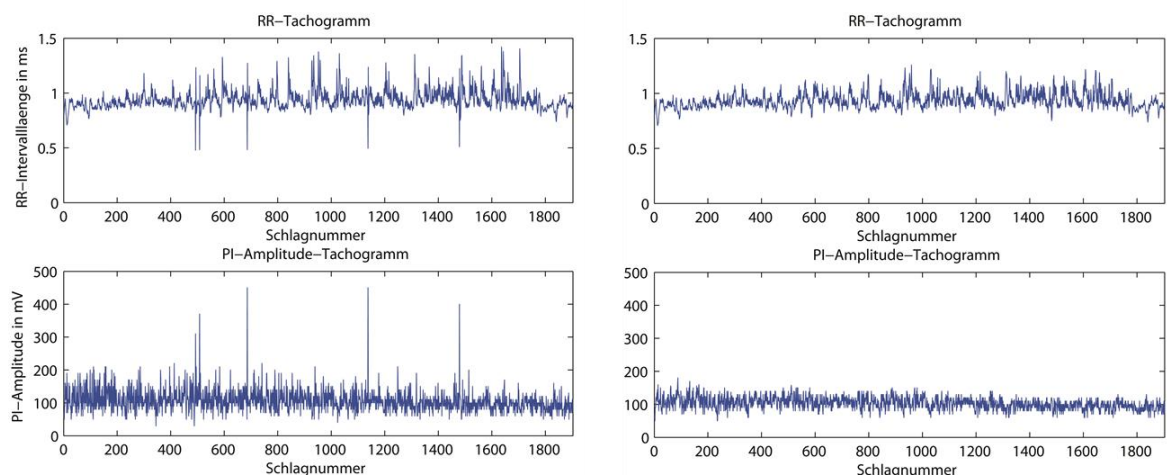


Abb. 9: Vergleich ungefilterter (links) und adaptiv gefilterter (rechts) Zeitreihen, oben: BBI-Tachogramm, unten: P-Amplitude (I. Ableitung).

Die kontinuierlichen Blutdruckkurven wurden ebenfalls einer visuellen Überprüfung unterzogen. Mit einer selbsterstellten Software wurden alle systolischen Maxima und diastolischen Minima in der Blutdruckkurve detektiert und nach manueller Editierung an ein Matlab-Programm zur Erfassung der weiteren morphologischen Schlag-zu-Schlag-Parameter als Triggerpunkte übergeben. Bei Nichtdetektion oder lückenhafter Detektion der dikroten Welle erfolgte der Ausschluss dieses Datensatzes für die relevanten morphologischen Analysen. Die erhaltenen morphologischen Zeitreihen wurden ebenfalls adaptiv gefiltert.

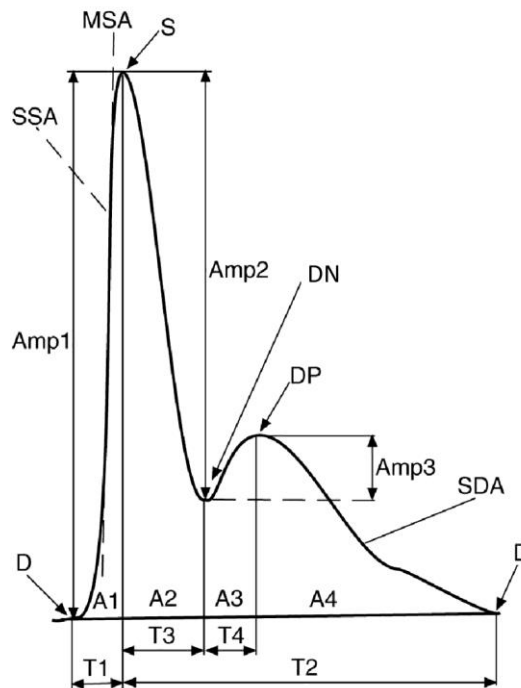


Abb. 10: Kontinuierliche Blutdruckkurve – Extrahierte morphologische Parameter; S-Systole, D-Diastole, DN-Dicrotic Notch, DP-Dikrote Welle [122].

Folgende morphologischen Parameter wurden aus der Blutdruckkurve schlagweise extrahiert (Abb. 10):

- Druckdifferenz zwischen Systole und Diastole: Amp1
- Druckdifferenz zwischen Systole und Dicrotic Notch: Amp2
- Druckdifferenz zwischen Dicrotic Notch und dikroter Welle: Amp3
- Zeitintervall zwischen Diastole_{n-1} und Systole_n: t1
- Zeitintervall zwischen Systole_n und Diastole_n: t2
- Zeitintervall zwischen Systole und Dicrotic Notch: t3
- Zeitintervall zwischen Dicrotic Notch und dikroter Welle: t4
- Steilster Anstieg zwischen Diastole_{n-1} und Systole_n: SSA
- Mittlerer Anstieg zwischen Diastole_{n-1} und Systole_n: MSA
- Steilster Anstieg zwischen dikroter Welle und Diastole: SDA
- Fläche zwischen Diastole_{n-1} und Systole_n: a1
- Fläche zwischen Systole und Dicrotic Notch: a2
- Fläche zwischen Dicrotic Notch und dikroter Welle: a3

- Fläche zwischen dikroter Welle und Diastole: a_4
- Fläche zwischen $Diastole_{n-1}$ und $Systole_n$: a_1
- Gesamtfläche: a_{all}

Die Detektion der Systole und der dikroten Welle erfolgte jeweils am Maximum der ersten bzw. zweiten Welle, die Detektion des Dicrotic Notch und der Diastole jeweils am Minimum des ersten und zweiten Abfalls.

Die ermittelten Zeitreihen wurden anschließend verschiedenen Analyseverfahren unterzogen. Um Aussagen über den Rhythmus des EKG bzw. des Blutdrucks zu gewinnen, wurde mit dem Tachogramm, dem Systogramm sowie dem Diastogramm eine lineare HRV- bzw. BPV-Analyse durchgeführt. Des Weiteren erfolgte die nichtlineare Untersuchung dieser Zeitreihen mittels der Symbolischen Dynamik. Um die Morphologie näher zu betrachten, wurden auf die entsprechenden Zeitreihen ebenfalls Variabilitätsanalysen im Zeit- und Frequenzbereich in Anlehnung an die HRV-Analyse sowie die Symbolische Dynamik angewandt. Ein wesentlicher Schwerpunkt waren die anschließenden Analysen der Interaktionen zwischen Rhythmus und Morphologie. Hierzu wurden zunächst elementare Korrelationsverfahren verwendet und schließlich zwei neue Methoden, die Directed Symbolic Coupling Analysis (DSCA) sowie die Morphologic Turbulence, entwickelt. Diese werden im Kapitel 4.3. bzw. 4.4. detailliert erläutert.

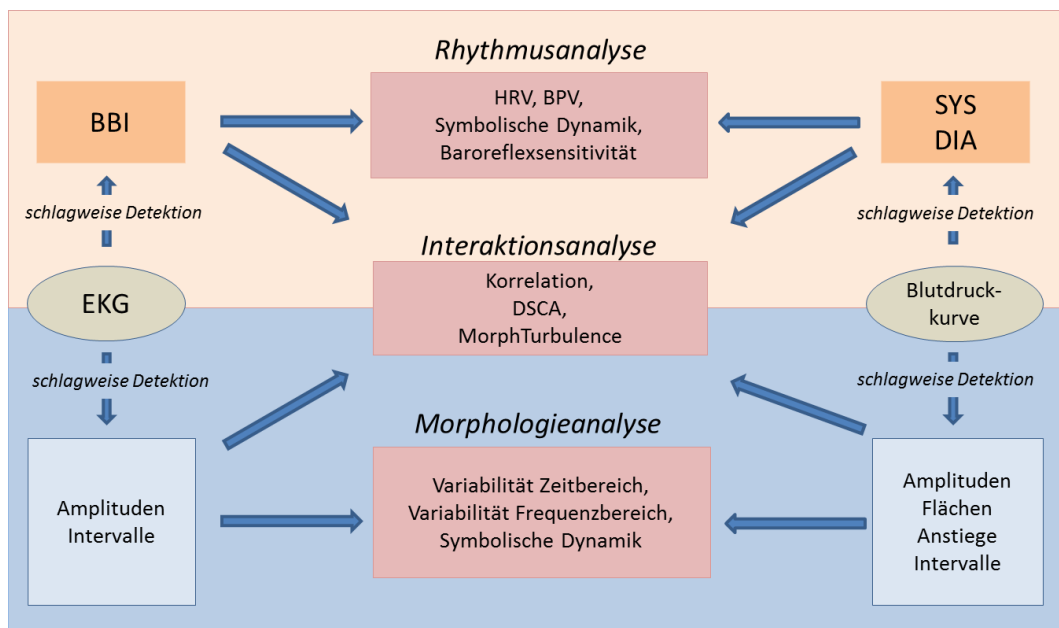


Abb. 11: Verwendete Methoden zur Rhythmus- und Morphologieanalyse.

4.1.4 Statistische Methoden

Da bei den extrahierten Parametern nicht von Normalverteilungen ausgegangen werden kann, wurde für die Analysen der Gruppenunterschiede der parameterfreie Mann-Whitney-U-Test zur Untersuchung zweier unabhängiger Stichproben verwendet. Im Vorfeld wurde jeweils getestet, ob eine gleiche

Verteilungsform zwischen beiden Gruppen vorlag, da dies eine Bedingung für die Anwendung des Mann-Whitney-U-Tests ist. Bei ungleicher Verteilungsform erfolgte die Berechnung der Signifikanzwerte mittels des Kolmogorov-Smirnov-Tests für zwei unabhängige Stichproben.

Ebenfalls aufgrund der nicht voraussetzbaren Normalverteilung wurden alle Korrelationsanalysen mit der Spearman-Rank-Korrelation durchgeführt.

Die Klassifizierung der beiden Gruppen erfolgte mittels linearer Diskriminanzanalyse. Zur Beurteilung der Klassifikationsstärke eines Parameters bzw. Parametersets diente die Fläche unter der ROC-Kurve⁸ (area under curve – AUC).

4.1.5 Voruntersuchung - Korrelation der morphologischen und rhythmischen Zeitreihen

Um eine direkte lineare Abhängigkeit der morphologischen Eigenschaften von der Herzfrequenz, wie sie beispielsweise bei der Länge des QT-Intervalls besteht, zu untersuchen, wurden zunächst die jeweiligen morphologischen Zeitreihen mit den zugehörigen BBI-Intervall-Zeitreihen bei den Daten der gesunden Probanden korreliert. Anschließend wurde eine Korrektur der morphologischen Zeitreihen nach der Bazett-Formel (Vergleich Gleichung 16) durchgeführt und die Korrelationskoeffizienten verglichen. Da der Herzfrequenzbereich dieses Probandenkollektives zwischen ca. 57 und 90 Schlägen/min liegt, ist die Bazett-Formel zur Frequenzkorrektur anwendbar; erst bei Frequenzen über 100 Schlägen/Minuten kann es zu Überkorrekturen kommen, eine leichte Unterkorrektur ist unterhalb von 60 Schlägen/Minuten möglich aber durch die geringe Differenz hier vernachlässigbar [90]. Bei einer deutlichen Abnahme des Betrags des Korrelationskoeffizienten wäre von einer direkten linearen Abhängigkeit des morphologischen Parameters von der Länge des BBI-Intervalls auszugehen und eine Korrektur für die folgenden Analysen notwendig. Folgende Tabellen 3 und 4 zeigen die Korrelationskoeffizienten vor und nach Frequenz-Korrektur mittels der Bazett Formel.

Anhand der Veränderungen des Korrelationskoeffizienten wird deutlich, dass bei den EKG-Parametern eine direkte Abhängigkeit lediglich des QT-Intervalls auftritt, während bei den Parametern der Blutdruckkurve das Intervall t2, die Flächenparameter a3 und a4 sowie die Gesamtfläche a_all betroffen sind. Für diese Zeitreihen werden in allen folgenden Analysen jeweils die Bazett-korrigierten Werte betrachtet.

⁸ „Receiver Operating Characteristic“ – Kurve: Darstellung aller Wertepaare von Spezifität und Sensitivität eines Klassifikations-Tests; je größer der Abstand der ROC-Kurve von der Diagonalen, desto besser die Trennschärfe des Tests, d.h. ein Maß für die Güte des Tests ist die Fläche unter der ROC-Kurve. Diese kann Werte zwischen 0,5 und 1 annehmen, wobei ein höherer Wert die bessere Güte anzeigt.

Tabelle 3: Vergleich der Korrelationskoeffizienten zwischen BBI_Intervall-Zeitreihe und Zeitreihe des jeweiligen morphologischen EKG-Parameters vor und nach Frequenzkorrektur nach Bazett für CON (grau: lineare Abhängigkeit zwischen BBI und Zeitreihe, da $|r|$ deutlich sinkt)

	Original		mit Bazett-Korrektur	
	MW r	Std r	MW r	Std r
PIAmp	0,01	0,10	-0,17	0,13
PIIAmp	-0,13	0,16	-0,30	0,17
RIAmp	0,08	0,18	-0,31	0,22
RIIAmp	0,06	0,14	-0,53	0,26
SIamp	0,01	0,15	-0,16	0,20
SIIAmp	0,10	0,17	-0,09	0,23
STIAmp	-0,02	0,11	-0,26	0,20
STIIAmp	-0,06	0,11	-0,30	0,21
TIAmp	0,08	0,18	-0,28	0,26
TIIAmp	0,06	0,16	-0,29	0,23
PDur	-0,005	0,13	-0,29	0,16
PQDur	0,00	0,16	-0,50	0,22
QRSDur	-0,04	0,10	-0,43	0,19
QTDur	0,93	0,05	0,38	0,20

Tabelle 4: Vergleich der Korrelationskoeffizienten zwischen BBI_Intervall-Zeitreihe und Zeitreihe des jeweiligen morphologischen Blutdruck-Parameters vor und nach Frequenzkorrektur nach Bazett für CON (grau: lineare Abhängigkeit zwischen BBI und Zeitreihe, da $|r|$ deutlich sinkt)

	Original		mit Bazett-Korrektur	
	MW r	Std r	MW r	Std r
amp1	0,131	0,231	-0,294	0,263
amp2	0,030	0,229	-0,235	0,25
amp3	0,020	0,203	-0,106	0,211
MSA	0,082	0,208	-0,262	0,249
SSA	0,114	0,229	-0,224	0,255
SDA	0,048	0,172	-0,295	0,292
t1	0,063	0,138	-0,483	0,156
t2	0,569	0,212	0,131	0,348
t3	0,116	0,145	-0,485	0,242
t4	0,043	0,142	-0,264	0,174
a1	0,144	0,18	-0,231	0,19
a2	0,179	0,188	-0,225	0,229
a3	0,198	0,189	-0,032	0,205
a4	0,456	0,202	0,22	0,315
a_all	0,348	0,224	-0,032	0,282

4.2 Ergebnisse univariater Analysen der HRV und BPV sowie weiterer morphologischer Parameter aus EKG und Blutdruckkurve

4.2.1 HRV-Analyse

In die Analyse der HRV wurden Daten von 56 Patienten und 61 Kontrollen einbezogen. Ausgeschlossen wurden Daten, bei denen keine ausreichende Bestimmung der Morphologie der R-Zacken möglich war. Beide Gruppen unterschieden sich nicht signifikant in der Alters- und Geschlechtszusammensetzung. Aus den artefaktbereinigten und gefilterten Tachogrammen wurden die standardisierten Parameter aus dem Zeitbereich und Frequenzbereich [38] sowie die Parameter aus der symbolischen Dynamik [44] berechnet und mittels statistischer Verfahren hinsichtlich ihrer Veränderung zwischen Gesunden und Patienten verglichen.

Im Zeitbereich wurden signifikant verringerte *meanNN*, *rmssd* und *pNN50*-Werte in der Patientengruppe gefunden. Im Frequenzbereich wurde zusätzlich eine Reduzierung des *HF*-Anteils deutlich. Des Weiteren traten signifikante Unterschiede in den Parametern *phvar2*, *phvar10* und *phvar20* bei der Anwendung der Methode der Symbolischen Dynamik auf. Diese waren ebenfalls in PAT reduziert (Tabelle 5, Anhang A).

4.2.2 BPV-Analyse

Aus den analog der HRV-Parametern bestimmten Parametern des Systogramms sowie des Diastogramms konnten keine signifikanten Unterschiede im linearen Zeit- und Frequenzbereich sowie bei Anwendung der symbolischen Dynamik zwischen CON und PAT festgestellt werden (Anhang A).

4.2.3 Baroreflexsensitivität

Mittels der Dualen Sequenzmethode konnte eine signifikant reduzierte Baroreflexsensitivität sowohl der bradykarden als auch der tachykarden Reflexe in PAT nachgewiesen werden (Tabelle 5).

Tabelle 5: Signifikant veränderte Indices der HRV- und BRS- Analyse

Parameter	p	MW CON	Std CON	MW PAT	Std PAT
meanNN	4,6E-07	930,1	122,4	807,1	127,9
phvar20	2,3E-06	0,13	0,10	0,06	0,09
pNN50	3,5E-06	0,29	0,17	0,15	0,16
rmssd	5,0E-06	50,2	20,3	33,2	19,0
phvar10	1,3E-05	0,35	0,16	0,21	0,17
HF	3,9E-05	176,6	153,70	92,2	97,5
phvar2	1,3E-04	0,83	0,08	0,72	0,18
bslope	6,8E-05	26,3	6,5	25,6	7,0
tslope	4,6E-05	17,5	10,4	16,7	8,1

4.2.4 Morphologische EKG-Parameter

In Analogie zur bereits beschriebenen HRV bzw. BPV-Analyse (lineare Zeit- und Frequenzanalyse, Symbolische Dynamik) wurde die Variabilität der morphologischen EKG-Parameter hinsichtlich ihrer Unterschiede zwischen CON und PAT untersucht.

P-Welle

Der Mittelwert der Amplitude der P-Welle der I. Ableitung (*meanNN_Plamp*) ist in PAT signifikant reduziert. Ebenfalls verringert sind in beiden Ableitungen aus dem Zeitbereich die *Shannon-Entropie* und der *rmssd*-Wert sowie aus dem Frequenzbereich *LF* und *HF*. Zusätzlich finden sich in der I. Ableitung kleinere *sdNN* und *VLF*-Werte in PAT. Die Dauer der P-Welle zeigt einen signifikanten Anstieg der *Shannon-Entropie* aus dem linearen Zeitbereich sowie der *FW-Shannon-Entropie* der erhaltenen Wortverteilung bei Anwendung der symbolischen Dynamik. Dies gilt ebenfalls für die PQ-Dauer (Tabelle 6).

Tabelle 6: Signifikant veränderte Indices der Variabilität morphologischer EKG-Parameter der P-Welle und PQ-Strecke

	Index	p	AUC	MW CON	Std CON	MW PAT	Std PAT
PIAmp	meanNN	0,01	0,66	0,12	0,09	0,09	0,03
	sdNN	1,8E-04	0,74	0,023	0,013	0,015	0,008
	rmssd	2,6E-04	0,77	0,025	0,014	0,016	0,007
	Shannon	1,5E-04	0,74	3,1	0,72	2,5	0,59
	VLF	5,6E-05	0,75	28,2	44,9	12,2	29,2
	LF	1,1E-05	0,79	49,7	79,3	12,5	12,8
	HF	0,001	0,75	40,0	53,7	14,3	14,1
PIIAmp	rmssd	0,002	0,77	0,035	0,017	0,022	0,007
	Shannon	0,001	0,74	3,7	0,68	3,1	0,50
	LF	4,5E-04	0,76	97,2	112,1	34,0	42,3
	HF	0,001	0,77	72,0	80,2	24,9	19,0
PDur	Shannon	1,2E-04	0,72	2,0	0,51	2,4	0,46
	FWShannon	2,2E-06	0,79	3,4	0,50	3,8	0,28
PQDur	Shannon	0,010	0,65	2,0	0,53	2,3	0,58
	FWShannon	0,009	0,70	3,4	0,48	3,7	0,44

QRS-Komplex

Die Variabilität der Amplitude der R-Zacke ist durch einen reduzierten *LF/P*-Anteil in Ableitung I und II in der Patientengruppe gekennzeichnet. Hinzu kommen verringerte *rmssd* und *Shannon-Entropie*-Werte in der I. Ableitung. Die mittlere S-Amplitude *meanNN* ist in Ableitung II signifikant größer, während die Werte von *cvNN*, *LF/P*, *wsdvar* sowie *wpsum13* in beiden Ableitungen eine Abnahme in der Patientengruppe zeigen. Die mittlere Dauer des QRS-Komplexes ist nicht

verändert, jedoch weisen vorrangig die Variabilitätsmaße aus dem Zeitbereich geringere Werte der Patienten auf (Tabelle 7).

Tabelle 7: Signifikant veränderte Indices der Variabilität morphologischer EKG-Parameter des QRS-Komplexes

	Index	p	AUC	MW CON	Std CON	MW PAT	Std PAT
RIAmp	rmssd	0,004	0,66	0,048	0,024	0,038	0,019
	Shannon	0,019	0,63	3,8	1,1	3,3	1,3
	LF/P	0,009	0,64	0,31	0,12	0,27	0,12
	LF	0,013	0,64	158,2	302,0	104,9	220,6
RIIAmp	LF/P	0,001	0,70	0,31	0,10	0,24	0,09
SIAmp	cvNN	0,006	0,66	0,22	0,10	0,17	0,09
	LF/P	0,002	0,69	0,34	0,10	0,28	0,14
	wsdvar	0,002	0,69	2,4	0,5	2,1	0,6
	wpsum13	0,007	0,66	0,48	0,21	0,36	0,23
SIIAmp	meanNN	0,010	0,69	0,23	0,22	0,34	0,25
	cvNN	0,009	0,70	0,24	0,13	0,15	0,10
	HF/P	0,009	0,70	0,34	0,12	0,41	0,15
	LF/P	2,1E-04	0,78	0,37	0,13	0,28	0,09
	wsdvar	0,002	0,73	2,30	0,58	1,97	0,56
	wpsum13	0,008	0,70	0,47	0,26	0,29	0,18
QRSDur	sdNN	0,001	0,65	0,009	0,006	0,014	0,010
	rmssd	0,001	0,63	0,010	0,006	0,014	0,009
	Shannon	0,004	0,65	1,85	0,65	2,34	0,86
	cvNN	0,009	0,64	0,09	0,05	0,13	0,08
	LF/P	0,010	0,64	0,36	0,09	0,32	0,09

ST-Strecke, T-Welle

Die mittlere Amplitude der ST-Strecke ist in Ableitung II der Patientengruppe ebenfalls signifikant erhöht, hingegen sind *cvNN* sowie *wsdvar* und *wpsum13* in beiden Ableitungen deutlich reduziert. Des Weiteren konnte ein Anstieg der *HF/P*-Werte festgestellt werden. In Ableitung I ist zusätzlich eine Reduktion des *VLF*-Anteils zu erkennen. Die Amplitude der T-Welle wies die geringsten Unterschiede zwischen Kontrollen und Patienten auf. Hier zeigte sich lediglich eine signifikante Reduktion des *LF/P*-Wertes. Die Analyse der QTc-Dauer ergab eine Anhebung der *FW-Shannon-Entropie* der Wortverteilung nach Anwendung der symbolischen Dynamik (Tabelle 8).

Tabelle 8: Signifikant veränderte Indices der Variabilität morphologischer EKG-Parameter der ST-Strecke und der T-Welle

	Index	p	AUC	MW CON	Std CON	MW PAT	Std PAT
STIAmp	cvNN	2,3E-05	0,73	0,16	0,08	0,10	0,06
	VLF/P	0,001	0,69	0,19	0,05	0,16	0,07
	HF/P	4,2E-04	0,69	0,37	0,08	0,42	0,12
	wsdvar	1,9E-05	0,73	2,1	0,6	1,6	0,8
	wpsum13	2,3E-05	0,73	0,36	0,21	0,20	0,21
STIIAmp	meanNN	0,04	0,60	0,32	0,46	0,41	0,37
	cvNN	0,001	0,72	0,17	0,09	0,11	0,07
	HF/P	0,002	0,69	0,36	0,10	0,42	0,09
	wsdvar	0,001	0,71	2,1	0,64	1,8	0,61
	wpsum13	0,001	0,71	0,38	0,24	0,21	0,17
TIAMp	LF/P	0,02	0,64	0,30	0,10	0,26	0,11
QTDur_c	FWShannon	0,04	0,63	1,8	0,2	1,9	0,2

4.2.5 Morphologische Blutdruckkurven-Parameter

Die Schlag-zu-Schlag-Veränderungen der morphologischen Parameter aus der kontinuierlichen Blutdruckkurve wurden ebenfalls in Analogie zur bereits beschriebenen HRV- und BPV-Analyse hinsichtlich signifikanter Unterschiede zwischen CON und PAT untersucht.

Amplituden

Die Analyse der Amplituden amp1 ergab lediglich einen signifikanten Unterschied des Parameters *Forbword* aus der Methode der symbolischen Dynamik. Dieser ist in der Patientengruppe erhöht, was für eine verringerte Komplexität der Zeitreihe steht, da mehr Worttypen in der Häufigkeitsverteilung nicht auftreten. Die auftretenden Muster der Zeitreihe sind demnach reduziert. Dies trifft ebenfalls für den Parameter amp2 zu, welcher einen reduzierten cvNN-Wert in PAT aufweist. Im Gegensatz dazu ist die Variabilität des Parameters amp3 in PAT erhöht, reflektiert in einer Erhöhung der Werte sdNN, Shannon und rmssd. Zusätzlich sind der Mittelwert der Amplitude und die Gesamtleistung des Signals größer als in CON (Tabelle 9).

Tabelle 9: Signifikant veränderte Indices der Variabilität morphologischer Blutdruck-Parameter - Amplituden

	Index	p	AUC	MW CON	Std CON	MW PAT	Std PAT
amp1	Forbword	0,04	0,65	25,2	10,3	30,5	8,9
amp2	cvNN	0,04	0,66	0,13	0,05	0,11	0,07
	sdNN	0,006	0,70	0,007	0,004	0,009	0,003
amp3	meanNN	0,04	0,71	0,03	0,02	0,04	0,03
	Shannon	0,008	0,70	1,8	0,6	2,1	0,4
	P	0,02	0,68	13,0	19,1	17,4	15,4
	rmssd	0,04	0,66	0,006	0,003	0,007	0,002

Anstiege

Die Analyse der Anstiegsvariabilitäten der Blutdruckkurve ergab lediglich eine leichte Veränderung des Anstiegs SSA, als des steilsten Anstiegs bis zum systolischen Maximum. Der *HF*-Anteil dieses Anstiegs ist in PAT reduziert, es treten also weniger schnelle Veränderungen des Anstiegs auf (Tabelle 10).

Tabelle 10: Signifikant veränderte Indices der Variabilität morphologischer Blutdruck-Parameter - Anstiege

	Index	p	AUC	MW CON	Std CON	MW PAT	Std PAT
SSA	HF	0,05	0,65	223,7	203,8	130,9	161,1

Flächen

Auch die verschiedenen Flächenparameter ergaben relativ wenig signifikante Unterschiede zwischen beiden Gruppen. Lediglich die Zeitreihe der Fläche *a4* zeigte deutliche Variabilitätsreduktionen, angedeutet durch signifikant reduzierte *rmssd*, *sdNN*, *Shannon-Entropie* und *HF*-Werte in PAT. Dieser Rückgang wirkt sich auch auf die Variabilität der Gesamtfläche *a_all* aus, die ebenfalls geringer als in CON ist, hier repräsentiert durch den Parameter *rmssd* (Tabelle 11).

Tabelle 11: Signifikant veränderte Indices der Variabilität morphologischer Blutdruck-Parameter - Flächen

	Index	p	AUC	MW CON	Std CON	MW PAT	Std PAT
a4_c	<i>rmssd</i>	0,01	0,69	0,05	0,02	0,04	0,02
	<i>Shannon</i>	0,02	0,68	4,6	0,6	4,1	0,8
	<i>HF</i>	0,02	0,68	158,1	126,3	109,2	134,5
	<i>sdNN</i>	0,02	0,67	0,05	0,03	0,04	0,02
aall_c	<i>rmssd</i>	0,02	0,67	0,08	0,02	0,07	0,02

Intervall-Dauern

Während die Dauer *t1* keine signifikanten Unterschiede aufweist, zeigt sich das Intervall *t2* deutlich verändert. Die durchschnittliche Dauer ist auch nach Anpassung auf die Herzfrequenz in PAT verkürzt. Des Weiteren ist die Variabilität eingeschränkt, ersichtlich durch den Rückgang der Werte *rmssd*, *Shannon-Entropie* und *sdNN* im Zeitbereich und durch den Anteil *HF* im Frequenzbereich. Auch die nichtlineare Analyse kommt zu diesem Ergebnis, repräsentiert durch reduzierte *FW-Shannon-Entropie* und *wpsum02*-Werte. Ebenfalls ist die Variabilität des Zeitabschnitts *t4* eingeschränkt, gekennzeichnet durch verminderte *rmssd*, *sdNN* und *VLF/P*-Werte in PAT (Tabelle 12).

Tabelle 12: Signifikant veränderte Indices der Variabilität morphologischer Blutdruck-Parameter – Intervall-Dauern

	Index	p	AUC	MW CON	Std CON	MW PAT	Std PAT
t2_c	meanNN	6,4E-04	0,75	0,82	0,05	0,75	0,08
	rmssd	7,4E-04	0,74	0,05	0,01	0,04	0,01
	FWShannon	0,001	0,73	3,7	0,3	3,3	0,5
	Shannon	0,003	0,72	4,4	0,4	4,1	0,5
	HF	0,004	0,71	145,4	84,5	90,2	75,4
	sdNN	0,005	0,71	0,05	0,01	0,04	0,01
t3	Shannon	0,01	0,69	2,0	0,3	1,7	0,5
	rmssd	0,02	0,68	0,010	0,003	0,008	0,003
	sdNN	0,02	0,67	0,010	0,004	0,008	0,003
	wpsum02	0,03	0,66	0,42	0,34	0,60	0,27
t4	VLF/P	0,004	0,72	0,30	0,12	0,22	0,09
	rmssd	0,03	0,66	0,09	0,03	0,07	0,02
	sdNN	0,04	0,66	0,09	0,04	0,08	0,03

4.2.6 Korrelation Morphologie – HRV

Um die Zusammenhänge zwischen der Variabilität der BBI_Intervall-Zeitreihe mit den Variabilitäten der morphologischen Parameter detaillierter zu betrachten, wurden die Variabilitätsparameter aus Zeit- und Frequenzbereich sowie aus der symbolischen Dynamik miteinander korreliert. Tabelle 13 zeigt zunächst die höchsten Korrelationen für die Datensätze von ausschließlich gesunden Probanden. Hierbei wird erneut deutlich, dass es relativ wenig lineare Zusammenhänge zwischen den morphologischen EKG-Parametern und der Herzfrequenz gibt, Lediglich die Amplituden der P-Welle, der S-Zacke sowie der T-Welle in der I. Ableitung zeigen leichte Hinweise auf eine Abhängigkeit der Signale. So steht ein erhöhter *meanNN*-Wert der BBI-Intervall-Zeitreihe in Zusammenhang mit einem reduzierten *HF*-Wert bzw. erhöhten *LF/HF*-Wert von *PIAmp* und *SIamp*, d.h. mit kleinerer Herzfrequenz ist auch der Anteil schneller Schwankungen der Amplitude der P-Welle und S-Zacke geringer. Bei der *TI*-Amplitude führt eine Abnahme schneller Änderungen der Herzfrequenz ebenfalls zu einer Reduktion der kurzzeitigen Schwankungen. Sehr deutliche Korrelationen lassen sich für die *QT*-Intervall-Zeitreihe auch nach Bazett-Korrektur feststellen. Hier sind nicht nur die Mittelwerte positiv korreliert, sondern auch die Variabilität, vor allem die langsamen Veränderungen der *QTc*-Zeitreihe sind direkt abhängig von den Schwankungen der Herzfrequenz.

Tabelle 13: Signifikante Korrelationen zwischen HRV-Indices und Indices der EKG-Morphologie-Variabilität mit $|r| > 0,5$ der Kontrollgruppe

	Index HRV	Index Morphologie-V	Korrelationskoeffizient r
PIAmp	meanNN_HRV	HF/P_PIAmp	-0,50
SIamp	meanNN_HRV	LF/HF_SIAmp	0,56
	meanNN_HRV	HF/P_SIAmp	-0,52
TIamp	HF/P_HRV	HF/P_TIAmp	0,52
QtcDur	meanNN_HRV	meanNN_QtcDur	0,61
	sdNN_HRV	cvNN_QtcDur	0,55
	sdNN_HRV	VLF_QtcDur	0,61
	cvNN_HRV	VLF_QtcDur	0,61
	rmssd_HRV	Shannon_QtcDur	0,58
	Shannon_HRV	VLF_QtcDur	0,58
	VLF_HRV	VLF_QtcDur	0,75
	LF_HRV	VLF_QtcDur	0,59
	LF/HF_HRV	LF/HF_QtcDur	0,65
	wpsum02_HRV	VLF_QtcDur	-0,57

Im Gegensatz dazu weist die Patientengruppe einige deutlich höhere Korrelationen auf (Tabelle 14). So ist beispielsweise die Variabilität der PI-Amplitude hochkorreliert mit der Variabilität der Herzfrequenz im Bereich der langfristigen Veränderungen. Auch die PII-Amplitude zeigt positive lineare Abhängigkeiten der Variabilität beider Zeitreihen. Die höchsten Korrelationskoeffizienten treten in der Betrachtung der SII-Amplitude auf. Hier ist die Variabilität der BBI-Intervall-Zeitreihe stark negativ mit dem *HF*-Anteil bzw. positiv mit dem *LF/HF*-Verhältnis der Morphologie-Zeitreihe korreliert, d.h. je stärker die Herzfrequenz sich verändert, umso geringer ist der Anteil der schnellen Änderungen der SII-Amplitude. Möglicherweise ist es bei Patienten mit extrem hoher Herzfrequenz nicht mehr möglich, die S-Zacken-Amplitude zu regulieren. Hinzu kommt bei der Patientengruppe ebenfalls eine Kopplung zwischen der Amplitude der T-Welle in der II. Ableitung mit dem Mittelwert der Herzfrequenz. Hier nimmt der Anteil der kurzzeitigen Veränderungen ab, wenn die mittlere BBI-Dauer steigt, d.h. die Herzfrequenz sinkt. Die Korrelationen der Variabilität QTdur-Zeitreihe sind in der Patientengruppe deutlich geringer, lediglich sehr langsame Veränderungen bedingen einander, jedoch sind die Mittelwerte beider Zeitreihen höher korreliert als in der Kontrollgruppe.

Tabelle 14: Signifikante Korrelationen zwischen HRV-Indices und Indices der EKG-Morphologie-Variabilität mit $|r| > 0,5$ der Patientengruppe

	Index HRV	Index Morphologie-V	Korrelationskoeffizient r
PIAmp	sdNN_HRV	LF/HF_PIAmp	0,74
	Shannon_HRV	LF/HF_PIAmp	0,73
	VLF_HRV	VLF/P_PIAmp	0,74
	LF_HRV	LF/HF_PIAmp	0,78
PIIAmp	cvNN_HRV	cvNN_PIIAmp	0,51
	cvNN_HRV	wpsum13_PIIAmp	0,51
	VLF_HRV	VLF/P_PIIAmp	0,51
SIIAmp	sdNN_HRV	LF/HF_SIIAmp	0,72
	cvNN_HRV	LF/HF_SIIAmp	0,77
	sdNN_HRV	HF/P_SIIAmp	-0,75
	cvNN_HRV	HF/P_SIIAmp	-0,80
	Shannon_HRV	HF/P_SIIAmp	-0,73
	wpsum13_HRV	LF/HF_SIIAmp	0,72
TIIAmp	meanNN_HRV	HF_TIIAmp	-0,51
QtcDur	meanNN_HRV	meanNN_QtcDur	0,75
	VLF_HRV	VLF_QtcDur	0,63

Die Korrelationsanalyse wurde ebenfalls für die morphologischen Parameter der Blutdruckkurve durchgeführt. Die höchsten Korrelationen der Kontrollgruppe sind in Tabelle 15 dargestellt. Während sich für die Amplitude amp1 ein positiv gerichteter Zusammenhang der Kurzzeitänderungen erkennen lässt, scheint die Amplitude amp3 stärker den langsamen Änderungen der Herzfrequenz zu folgen. Die Amplitude amp2 weist eine ähnlich hohe Korrelation für beide Frequenzbereiche auf. Die Veränderungen des Anstiegs MSA weisen einen linearen Zusammenhang mit den Schwankungen der BBI-Intervall-Zeitreihe auf, ebenso der Anstieg SSA. Bei diesem interagieren zusätzlich auch die kurzzeitigeren Änderungen. Die Variabilität der Flächenparameter a1 und a2 korreliert ebenfalls im *LF*-Bereich mit der Variabilität der Herzfrequenz. Besonders hohe Korrelationen zeigen sich bei der Fläche a4 für alle Frequenzbereichsparameter trotz der Anpassung an die Herzfrequenz. Auch die Gesamtfläche a_all zeigt starke lineare Abhängigkeiten, besonders im *LF*-Bereich. Die höchsten Korrelationen lassen sich jedoch für die Intervall-Dauer t2 finden. Bei diesem Parameter sind auch nach Bazett-Korrektur sowohl der Mittelwert als auch die Abweichungen im Zeit- und Frequenzbereich fast hundertprozentig mit der Herzfrequenz korreliert.

Tabelle 15: Signifikante Korrelationen zwischen HRV-Indices und Indices der Blutdruck-Morphologie-Variabilität mit $|r| > 0,5$ der Kontrollgruppe

	Index HRV	Index Morphologie-V	Korrelationskoeffizient r
amp1	rmssd_HRV	Forbword_amp1	-0,73
	HF_HRV	HF_amp1	0,73
	wpsum02_HRV	rmssd_amp1	-0,68
amp2	LF/HF_HRV	LF/HF_amp2	0,51
amp3	LF_HRV	LF_amp3	0,55
MSA	Shannon_HRV	LF_MSA	0,61
	LF_HRV	LF_MSA	0,62
	wpsum13_HRV	LF_MSA	0,60
SSA	rmssd_HRV	rmssd_SSA	0,66
	LF/HF_HRV	LF/HF_SSA	0,67
a1	sdNN_HRV	LF_a1	0,53
	LF_HRV	LF_a1	0,54
a2	LF_HRV	LF_a2	0,60
	wpsum13_HRV	LF_a2	0,57
a4c	LF/HF_HRV	LF/HF_a4c	0,88
aall_c	LF/P_HRV	LF/P_aallc	0,77
	LF/HF_HRV	LF/HF_aallc	0,75
	wpsum13_HRV	LF_aallc	0,76
t2c	meanNN_HRV	meanNN_t2c	0,90
	sdNN_HRV	sdNN_t2c	0,94
	cvNN_HRV	cvNN_t2c	0,95
	Shannon_HRV	sdNN_t2c	0,94
	LF/HF_HRV	LF/HF_t2c	0,94

Tabelle 16 zeigt die wichtigsten Korrelationen innerhalb der Patientengruppe. Die Korrelationen nehmen im Bereich der Amplituden im Vergleich zur Kontrollgruppe stark ab. Lediglich die Amplitude amp2 weist noch relevante Abhängigkeiten auf, vorrangig der nichtlinearen Variabilitätsparameter. Auch die Anstiege MSA und SSA zeigen gleichläufige Interaktionen nur noch im Bereich der sehr langsamen Schwankungen. Im Gegensatz dazu steigt die Anzahl der relevanten Korrelationen bei den Flächenparametern. Während bei den Flächen a2 und a3 die Abhängigkeiten im Bereich der Variabilitätsparameter bestehen, ist die Fläche a4 direkt vom Mittelwert der Herzfrequenz abhängig. Dies gilt sowohl für den Mittelwert von a4 als auch für die Kurzzeitveränderungen. D.h. je höher die Herzfrequenz ist, umso kleiner ist die Fläche a4 und umso weniger kann sie sich kurzfristig ändern, also schlechter reguliert werden. Auch die Variabilität der Gesamtfläche a_allc steigt mit sinkender Herzfrequenz. Zusätzlich bewirkt eine erhöhte Variabilität der BBI-Intervall-Zeitreihe eine ebenso erhöhte Variabilität der Gesamtfläche. Im Gegensatz zur Kontrollgruppe sind bei den Patienten die Intervall-Dauern stärker an die Herzfrequenz gekoppelt. Dabei ist die Variabilität der t1-Zeitreihe negativ mit der Variabilität der BBI-Intervall-Zeitreihe korreliert, während t2, t3 und t4 einen positiven Zusammenhang zeigen. Besonders die Korrelationswerte für die Zeitreihe t2 sind im Bereich von 100%.

Tabelle 16: Signifikante Korrelationen zwischen HRV-Indices und Indices der Blutdruck-Morphologie-Variabilität mit $|r| > 0,5$ der Patientengruppe

	Index HRV	Index Morphologie-V	Korrelationskoeffizient r
amp2	Shannon_HRV	wpsum02_amp2	-0,56
	HF/P_HRV	Forbword_amp2	-0,59
	wpsum02_HRV	wpsum02_amp2	0,52
MSA	VLF/P_HRV	VLF/P_MSA	0,59
SSA	VLF/P_HRV	VLF/P_SSA	0,55
a2	cvNN_HRV	sdNN_a2	0,71
	wpsum02_HRV	rmssd_a2	-0,65
	wpsum13_HRV	sdNN_a2	0,68
a3c	VLF/P_HRV	sdNN_a3c	-0,57
	VLF/P_HRV	VLF/P_a3c	0,63
a4c	meanNN_HRV	meanNN_a4c	0,65
	meanNN_HRV	rmssd_a4c	0,64
	meanNN_HRV	HF_a4c	0,66
	VLF/P_HRV	VLF/P_a4c	0,77
a_allc	meanNN_HRV	Forbword_aallc	-0,69
	rmssd_HRV	Forbword_aallc	-0,64
	HF_HRV	HF_aallc	0,66
t1	LF/HF_HRV	FWShannon_t1	-0,52
	Forbword_HRV	VLF_t1	-0,51
t2c	meanNN_HRV	meanNN_t2c	0,95
	cvNN_HRV	cvNN_t2c	0,96
	Shannon_HRV	Shannon_t2c	0,98
	HF_HRV	HF_t2c	0,97
	wpsum02_HRV	wpsum02_t2c	0,96
t3	rmssd_HRV	LF_t3	0,67
	HF/P_HRV	LF_t3	0,73
	Forbword_HRV	LF_t3	-0,69
t4	Shannon_HRV	LF_t4	0,66
	Shannon_HRV	HF_t4	0,65
	wpsum02_HRV	HF_t4	-0,66

4.2.7 Zusammenfassung und Diskussion

Die HRV-Analyse bestätigte zunächst die bereits bekannte Erhöhung der Herzfrequenz sowie deren eingeschränkte Variabilität bei schizophrenen Patienten [117, 121]. Ebenso konnte eine reduzierte BRS in Übereinstimmung mit früheren Studien festgestellt werden [119].

Die Ergebnisse weisen auf eine deutliche Änderung der Morphologie, insbesondere der P-Welle hin. Hier findet in der Patientengruppe eine signifikante Verringerung der Amplitude statt. Dies lässt im Gegenzug eine Verbreiterung der P-Welle erwarten, diese konnte aber nicht in der Gesamtgruppe beobachtet werden. Bei Betrachtung einer Subgruppe, in die nur Kontrollen und Patienten

mit einer ähnlichen Herzfrequenz einbezogen wurden, ist dieser Effekt jedoch trendweise zu erkennen.

Die S-Zacke der II. Ableitung zeigte in dieser Studie ebenfalls eine signifikante Erhöhung in PAT. Die alleinige Betrachtung der S-Zacke und ihre Bedeutung sind in der Literatur relativ selten beschrieben. Jedoch gibt es Anzeichen dafür, dass eine Erhöhung ihrer Amplitude mit einer Hypertrophie des Herzens assoziiert ist. Es ist bekannt, dass die sogenannte S-Persistenz (tief ausgeprägte S-Zacke bis V6) in Verbindung mit einer gestörten R-Progression (Anstieg von R von V2 bis V5) u.a. ein Hinweis auf eine Linksherzhypertrophie sein können [19]. Bei der Erkennung der Linksherzhypertrophie aus dem EKG spielt die S-Zacken-Amplitude ebenfalls eine Rolle, meist als ein Bestandteil der Berechnung eines Index, beispielsweise des Sokolow-Lyon-Index (Summe der Amplituden der S-Zacke in V1 und der R-Zacke in V5 oder V6), der bereits aus dem Jahr 1949 stammt [123]. Inzwischen wurden weitere ähnliche bzw. erweiterte Indices vorgestellt, wie z.B. das geschlechtsabhängige Cornell-Kriterium [124] oder das Framingham-Kriterium [125], die gemeinsam haben, dass beim Überschreiten eines bestimmten Schwellwerts auf eine Linksherzhypertrophie geschlossen werden kann. Auch bei einer Rechtsherzhypertrophie mit einer resultierenden systolischen Dysfunktion des rechten Ventrikels konnte von Nagai et al. [126] eine erhöhte S-Zacke nachgewiesen werden. Allerdings muss berücksichtigt werden, dass all diese Indices bzw. Anomalien aus den Brustwandableitungen des 12-Kanal-Standard-EKGs ermittelt wurden, wodurch die Vergleichbarkeit mit den hier vorgestellten Daten erheblich eingeschränkt wird.

Obwohl die traditionellen Indices der Blutdruckvariabilität keine signifikanten Veränderungen zeigten, weisen die Parameter der Blutdruckkurven-Morphologie, bis auf die Amplitude der dikroten Welle, auf eine stark eingeschränkte Variabilität hin. Dies kann auf eine erhöhte Steifigkeit der Arterien und eine resultierende verminderte Regulationsfunktion hindeuten. Beispielsweise wurde in einer Studie an älteren Probanden bereits eine reduzierte Baroreflexsensitivität, wie sie auch bei Patienten mit Schizophrenie auftritt [119], in Verbindung mit einer erhöhten arteriellen Steifigkeit belegt [127]. Eine Ursache für die Unelastizität der Arterienwände kann das Vorliegen einer endothelialen Dysfunktion, einer Vorstufe der Arteriosklerose, sein, welche ebenfalls bereits bei schizophrenen Patienten beschrieben wurde [128] und die wiederum negativ mit der Aktivität des sympathischen Nervensystems korreliert ist. In verschiedenen Studien konnte z.B. gezeigt werden, dass die Methode der renalen Denervation des sympathischen Nervensystems bei Bluthochdruckpatienten, zu einer Erhöhung des sogenannten Aortic-Augmentation-Index, ein Indikator für die arterielle Steifigkeit, führt [129, 130]. Ein weiterer Faktor, der auf eine gesteigerte Starrheit der Arterien hindeutet, ist die signifikant erhöhte Amplitude der dikroten Welle. Dieser Effekt kann durch das Nachlassen der normalerweise stattfindenden Dämpfung der Welle zur Peripherie hin entstehen. Auch hier ist eine erhöhte Sympathikusaktivität assoziiert [131]. Die trotz Frequenzkorrektur stark verkürzte Intervall-Dauer t_{2c} bei der Patientengruppe lässt ebenfalls eine vermehrte Steifheit der Gefäßwände vermuten, die Druckwelle passiert das Gefäßsystem schneller, da die Gefäße der Welle nicht nachgeben.

Zusammenfassend deutet sich anhand der Variabilität der morphologischen Blutdruckkurven-Parameter eine erhöhte Starrheit der arteriellen Gefäße an. Diese ist möglicherweise mit der vermehrten Sympathikusaktivität und dem Vorliegen einer beginnenden Strukturänderung der Gefäße aufgrund einer endothelialen Dysfunktion durch die Erkrankung an Schizophrenie assoziiert. Diese konnte beispielsweise bereits mittels der Laser-Doppler-Spektrometrie nachgewiesen werden [128, 132].

Eine Korrelation der Variabilitätsparameter von Herzfrequenz und morphologischen EKG-Parametern ist bei Gesunden nur in geringem Maße vorhanden. Es lässt sich lediglich feststellen, dass mit kleinerer Herzfrequenz auch Schwankungen der Amplitude der P-Welle und S-Zacke abnehmen. Bei der T-Welle führt eine Abnahme schneller Änderungen der Herzfrequenz ebenfalls zu einer Reduktion der kurzzeitigen Schwankungen. Sehr deutliche Korrelationen lassen sich für die QT-Intervall-Zeitreihe auch nach Bazett-Korrektur feststellen. Die Patientengruppe weist einige deutlich höhere Korrelationen auf. Eine hohe Variabilität der BBI-Intervall-Zeitreihe geht hier einher mit einer erhöhten Variabilität der P-Wellen-Amplitude, während die Variabilität der S-Amplitude abnimmt.

Die Variabilität der Amplituden und Anstiege der kontinuierlichen Blutdruckkurve ist bei Gesunden positiv korreliert mit der Variabilität der BBI-Intervall-Zeitreihe. Die stärksten Zusammenhänge treten für die Fläche a4c sowie für das Intervall t2c auf. Hier bestehen fast hundertprozentige positive lineare Abhängigkeiten. Die Korrelationen der Amplituden und Anstiege verschwindet in der Patientengruppe fast vollständig, während die hohe Korrelation von t2 und a4 erhalten bleibt. Im Gegensatz zur Kontrollgruppe sind bei den Patienten auch die anderen Intervall-Dauern stärker an die Herzfrequenz gekoppelt. Eine Ursache für die stärkere Kopplung der Morphologie an die Herzfrequenzvariabilität in der Patientengruppe könnte in der dauerhaft erhöhten Sympathikusaktivität und der dadurch insgesamt verringerten Komplexität der Herzfrequenz liegen. Diese konnte beispielsweise auch bei chronischem Stress nachgewiesen werden [133]. Die physiologischen Hintergründe für diese Zusammenhänge können im Rahmen dieser Arbeit nicht vollständig geklärt werden und müssen in weiteren Studien validiert und verifiziert werden.

4.3 Neue Methodik zur erweiterten Interaktionsanalyse morphologischer und rhythmischer Parameter kardiovaskulärer Zeitreihen – Directed Symbolic Coupling Analysis

4.3.1 Zielstellung

Ziel dieser Studie war die Entwicklung eines neuen Algorithmus zur Detektion und Charakterisierung der Kopplungseigenschaften zwischen zwei Zeitreihen basierend auf der Symbolischen Dynamik. Der Algorithmus sollte in der Lage sein, Aussagen über die Kopplungsstärke, die Kopplungsrichtung und das dynamische Verhalten der Kopplung zu treffen. Im Folgenden soll die Grundidee des neuentwickelten Algorithmus, der Directed Symbolic Coupling Analysis (DSCA), dargestellt werden. Anschließend werden die Ergebnisse verschiedener Simulationsversuche präsentiert und abschließend einige Ergebnisse der Anwendung der DSCA auf reale Patientendaten diskutiert.

4.3.2 Methode

Die DSCA stellt eine Weiterentwicklung des Konzepts der JSD dar. Diese wurde ursprünglich entwickelt, um die Interaktion zwischen Herzfrequenz und systolischem Blutdruck zu analysieren. Anders als bei der JSD wird bei der DSCA nicht nur ein simultaner Ausschnitt der beiden zu untersuchenden Zeitreihen betrachtet, sondern auch zeitlich verzögerte Signalmuster untersucht. Die Hypothese lautet: Wenn eine bestimmte Symbolfolge in einer Zeitreihe x stets mit einer definierten Symbolfolge mit einer relativ konstanten Verzögerung τ in einer Zeitreihe y assoziiert ist, so bewirkt diese Symbolkombination in einer um τ verschobenen JSD-Matrix eine signifikante Änderung.

Die DSCA ermöglicht die Festlegung eines zu untersuchenden Verzögerungsbereiches und die Einteilung dieses Bereiches in Segmente, in denen die Informationen zusammengefasst werden. Die Größe dieser Segmente richtet sich danach, wie detailliert die Analyse erfolgen soll. Eine kleine Anzahl von größeren Segmenten ermöglicht eine gröbere Betrachtung von dominanten Kopplungseigenschaften, hat aber den Nachteil, dass feine sehr kurzzeitige Interaktionsmuster möglicherweise nicht erfasst werden. Eine hohe Anzahl von kurzen Segmenten umgeht diesen Nachteil, führt aber zu einer hohen Anzahl von Parametern. Des Weiteren werden längerfristige Prozesse dadurch eventuell zerrissen und können somit nicht in die Analyse einfließen. Die maximale Verzögerung sowie die Segmentlänge sind dementsprechend anhand der Fragestellung der Analyse auszuwählen.

Das Vorgehen der DSCA soll anhand von zwei simulierten Signalen x und y , deren Kopplungseigenschaften untersucht werden sollen, dargestellt werden (Abb. 12). Jeder Dreiecksimpuls des Signals x (rot) bewirkt in einem relativ konstanten Abstand τ einen Dreiecksimpuls im blauen Signal y (blau).

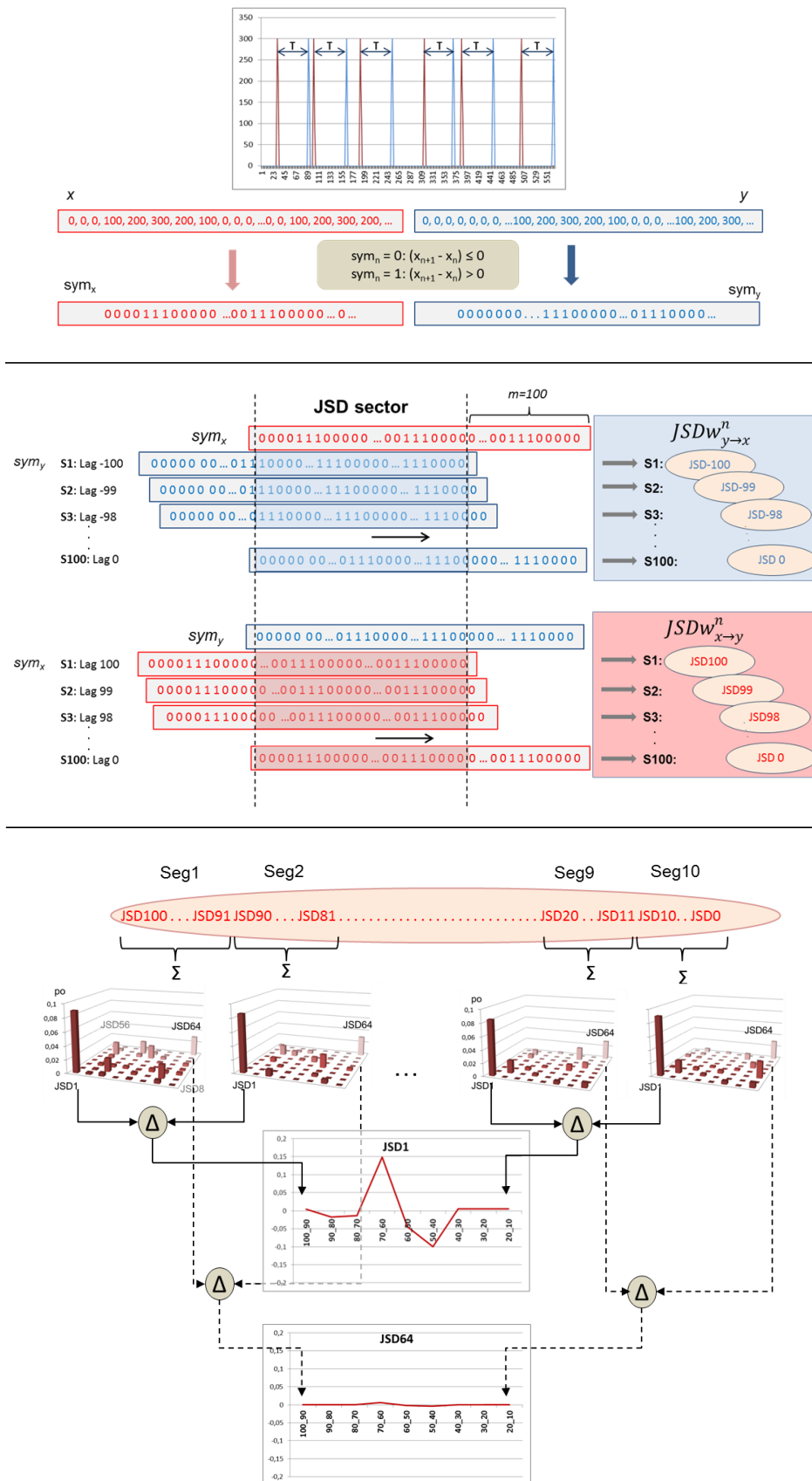


Abb. 12: Prinzip der DSCA für Dreiecksimpulse x und y ; oben – Symboltransformation, Mitte – Berechnung der JSD für jeweils 100 Verschiebungen, unten – Zusammenfassung zu 10x10 Segmenten und Bildung der slope-Kurven $JSD1$ und $JSD64$ (Beispiele) für Verschiebung von Signal x bei statischem Signal y (JSD-Matrizen aus rotem Rahmen); äquivalent werden alle slope-Kurven $JSD1$ bis $JSD64$ für Verschiebung von Signal y bei statischem Signal x gebildet (JSD-Matrizen aus blauem Rahmen; hier nicht dargestellt); Δ – Differenz.

Die Berechnung der DSCA erfolgt in mehreren Schritten.

1. Transformation der beiden Zeitreihen x und y in ihre jeweiligen Symbolvektoren s_x und s_y nach folgenden Transformationsvorschriften (Abb.12 oben):

$$s_{xn} = 0: (x_{n+1} - x_n) \leq 0$$

$$s_{xn} = 1: (x_{n+1} - x_n) > 0$$

und

$$s_{yn} = 0: (y_{n+1} - y_n) \leq 0$$

$$s_{yn} = 1: (y_{n+1} - y_n) > 0$$

Gl. 18-21

2. Festlegung des maximal gewünschten Versatzes m (Anzahl BBI) sowie der Anzahl der Segmente s (Einteilung des gewählten Verzögerungsbereichs) in Abhängigkeit der benötigten Auflösung der Kopplungsbetrachtung; daraus ergibt sich die Segmentlänge l
3. Verschiebung des Signals y um $n=m$ BBI nach links und Berechnung der JSD-Matrix der sich überlappenden Signalanteile von x und y ; Wiederholung dieses Schrittes für $n=m-1$ bis $n=0$; daraus folgen (Abb. 12 Mitte, blauer Rahmen):

$$\rightarrow JSDw_{y \rightarrow x}^n, \text{ mit } 1 \leq w \leq 64, 0 \leq n \leq m$$

4. Verschiebung des Signals x um $n=m$ BBI nach links und Berechnung der JSD-Matrix der sich überlappenden Signalanteile von x und y ; Wiederholung dieses Schrittes für $n=m-1$ bis $n=0$; daraus folgen (Abb. 12 Mitte, roter Rahmen):

$$\rightarrow JSDw_{x \rightarrow y}^n, \text{ mit } 1 \leq w \leq 64, 0 \leq n \leq m$$

5. Zusammenfassung der $JSDw^n$ -Matrizen durch Summation der Wahrscheinlichkeiten der einzelnen Worttypen zu $2*s$ $JSDw_{y \rightarrow x}(s)$ - bzw. $JSDw_{x \rightarrow y}(s)$ -Matrizen (Abb. 12 unten)
6. Berechnung der *Slope*-Kurven $slopeJSDw_{y \rightarrow x}$ bzw. $slopeJSDw_{x \rightarrow y}$ durch Bestimmung der Differenz von $JSDw(s)$ zu $JSDw(s+1)$ für jeden Worttyp (Abb. 12 unten):

$$slopeJSDw_{y \rightarrow x}(i) = JSDw_{y \rightarrow x}(s) - JSDw_{y \rightarrow x}(s + 1)$$

$$= \sum_{n=m-s*l}^{n=m-(s-1)*l} JSDw_{y \rightarrow x}^n - \sum_{n=m-(s+1)*l}^{n=m-s*l} JSDw_{y \rightarrow x}^n$$

und

$$\begin{aligned} \text{slope}JSDw_{x \rightarrow y}(i) &= JSDw_{x \rightarrow y}(s) - JSDw_{x \rightarrow y}(s + 1) \\ &= \sum_{n=m-s*l}^{n=m-(s-1)*l} JSDw_{x \rightarrow y}^n - \sum_{n=m-(s+1)*l}^{n=m-s*l} JSDw_{x \rightarrow y}^n \\ &\quad \text{mit } 1 \leq i \leq (s-1), 1 \leq s \leq 64, 0 \leq n \leq m \end{aligned}$$

Gl. 22-23

7. Extraktion der Parameter aus *Slope*-Kurven zur Quantifizierung der Veränderungen der JSD-Matrizen

Die folgenden Abbildung 13 zeigt beispielhaft die zwei entstehenden *slope*-Kurven JSD49 und JSD50 für die in Abbildung 12 gezeigte Signalkonstellation. Hierbei löst ein Dreiecksimpuls im Signal 1 einen Dreiecksimpuls im Signal 2 mit einer zeitlichen Verzögerung von 50-60 Schritten aus. Für die gezeigten Kurven wurde eine maximale Verschiebung $m=100$ Schritten und eine Segmentanzahl von $s=10$ Schritten festgelegt. Die Symbolfolge für den Dreiecksimpuls lautet (111000).

Die roten *slope*-Kurven entstehen durch die Verschiebung von Signal x bei statischem Signal y . Die hier beispielhaft dargestellten Worttypen JSD49 und JSD50 beinhalten die Symbolkonstellation (011,000) bzw. (011,001), d.h. sie repräsentieren die Veränderungen der Matrix bei ansteigenden Werten im Signal x (011) bei Einsetzen des Dreiecksimpulses. Man erkennt im Worttyp JSD49, dass ein Anstieg der Werte im Signal x mit einem Abfall der Wahrscheinlichkeiten der Symbolfolge 000, also einem statischen bzw. abnehmenden Verlaufs, im Signal y bei einer zeitlichen Verzögerung von 60 bis 70 Zeiteinheiten korrespondiert. Parallel dazu steigt die Wahrscheinlichkeit im Worttyp JSD50 an, welcher einen Anstieg der Werte in Signal y repräsentiert. Dies gilt ebenso für weitere Worttypen, die einen mehrfachen Anstieg im Signal x mit einem Anstieg im Signal y widerspiegeln, d.h. für alle Worttypen, die das Symbolmuster 00 oder 11 enthalten. Ebenso zeigen die blauen *slope*-Kurven (Verschiebung von y bei statischem x) einen relativ konstanten Wert von ungefähr Null. Daraus kann man schließen, dass diese Kopplung nur von Signal x auf Signal y wirkt, nicht vice versa. Die Wahrscheinlichkeiten der Worttypen mit dem Symbolmuster 010 bzw. 101 ist 0, da dieser Verlauf im Originalsignal nicht auftritt. Alle *slope*-Kurven für diese Signalkonstellation finden sich im Anhang C.

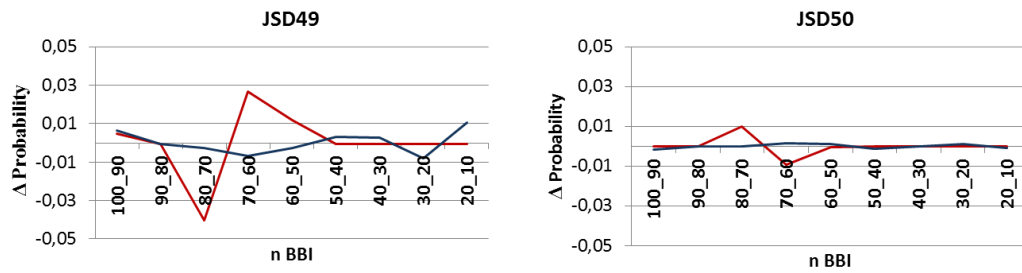


Abb. 13: Slope-Kurven für Worttypen JSD49 und JSD50, rot: Kopplung von Signal x auf Signal y, blau: Kopplung von Signal y auf Signal x.

Parameterextraktion

Ausgehend von den *Slope*-Kurven (2*64 Kurven mit jeweils (s-1)-Werten) werden nun verschiedene Parameterkategorien bestimmt:

1. Parameterkategorie *slopes*

In dieser Parameterkategorie werden die summierten Wahrscheinlichkeits-änderungen als Parameter betrachtet, also die bereits berechneten *slope*-Kurven. Daraus ergeben sich 64 Kurven (JSD1 bis JSD64) mit jeweils s-1 Werten für beide Verschiebungszyklen.

→ $sJSDw_{y \rightarrow x}$ bzw. $sJSDw_{x \rightarrow y}$

Der Parametername setzt sich jeweils aus dem Worttyp sowie der Verschiebung und deren Richtung zusammen. Ein negatives Vorzeichen der Verschiebung bedeutet, dass Signal x statisch ist und Signal y verschoben wird; ein positives Vorzeichen den umgekehrten Fall.

Beispiel: $sJSD10_{-50_{-40}}$ – Differenz der Wahrscheinlichkeiten des Worttyps JSD 10 (001,001) zwischen 50 bis 41 Verschiebungen und 40 bis 31 Verschiebungen, wenn Signal y dem Signal x vorausgeht.

2. Parameterkategorie *rows/columns*

Ähnlich wie auch bei der traditionellen JSD werden die jeweiligen Wahrscheinlichkeitsänderungen aller Worttypen in einer Zeile bzw. in einer Spalte der JSD-Matrix für die jeweiligen Segmente durch Summation zusammengefasst. Zusätzlich erfolgt eine Normierung auf die Gesamtänderung im jeweiligen Segment.

Der Parametername beinhaltet jeweils ein Z für Zeile oder ein S für Spalte, sowie die jeweilige Symbolfolge und den Verschiebungsbereich. Zusätzlich kann ein *t* für eine zeitliche Normierung oder ein *w* für eine Normierung auf den Worttyp erfolgen.

Beispiel: $tZ000_{30_{20}}$ – normierte Differenz der Wahrscheinlichkeiten aller Worttypen der Zeile 000 zwischen 30 bis 21 Verschiebungen und 20 bis 11 Verschiebungen, wenn Signal x dem Signal y vorausgeht.

3. Parameterkategorie *ratios*

Um zu charakterisieren, welches der beiden Signale den größeren Einfluss auf das andere hat, also um die Kopplungsrichtung zu beschreiben, werden die Verhältnisse der Wahrscheinlichkeitsänderungen durch Verschiebung von Signal x zu den Änderungen durch Verschiebung von Signal y nach folgender Formel gebildet:

$$rJSDw(i) = \frac{sJSDw_{x \rightarrow y}(i)}{sJSDw_{y \rightarrow x}(i)}$$

mit $1 \leq i \leq (s-1)$, $1 \leq w \leq 64$

Gl. 24

Liegt das Verhältnis im Bereich zwischen -1 und +1, ist die Veränderung durch Signal x kleiner als die Veränderung durch Signal y. Bei Werten größer 1 bzw. kleiner -1 ist es umgekehrt. Aus dem zeitlichen Verlauf dieses Verhältnisses ergeben sich die ratio-Kurven (Anhang D). Es erfolgt ebenfalls eine Normierung, um eine Vergleichbarkeit der Worttypen zu gewährleisten.

Der Parametername setzt sich jeweils aus dem Worttyp sowie der Verschiebung zusammen.

Beispiel: rJSD10_50_40 – Verhältnis der Differenz der Wahrscheinlichkeiten des Worttyps JSD 10 (001,001) zwischen 50 bis 41 Verschiebungen und 40 bis 31 Verschiebungen.

4. Parameterkategorie *curve features*

In dieser Parameterkategorie werden die Mittelwerte, Maxima und Minima sowie deren Position der *slope*-Kurven erfasst.

Der Parametername ergibt sich aus dem Worttyp sowie der Art des Index.

Beispiel: sJSD10_max – maximaler Anstieg der slope-Kurve des Worttyps JSD10; rJSD56_indmin – Position des minimalen Anstiegs der ratio-Kurve des Worttyps JSD56

4.3.3 Ergebnisse der DSCA zur Analyse simulierter Daten

Um zu verifizieren, dass die DSCA zur Analyse von Kopplungseigenschaften geeignet ist, wurden jeweils 20 Signalpaare mit verschiedenen Kopplungsstärken (Gruppe 1-leichte Kopplung, Gruppe 2-mittlere Kopplung, Gruppe 3-starke Kopplung) mit Hilfe von multivariaten autoregressiven Modellen simuliert. Dazu dienten die folgenden Modellgleichungen [134]. Hierbei ergibt sich der Wert für x_1 an der Stelle n mit:

$$x_1(n) = 0.95\sqrt{2}x_1(n-1) - 0.9025x_1(n-2) + w(n)$$

Das zugehörige Signal x_2 wird je nach Kopplungsgrad durch folgende Gleichungen bestimmt:

leichte Kopplung $x_2(n) = -0.1x_1(n-3) + w(n)$

mittlere Kopplung $x_2(n) = -0.4x_1(n-3) + w(n)$

starke Kopplung $x_2(n) = -0.9x_1(n-3) - 0.5x_1(n-2) + w(n)$

Gl. 25-28

Des Weiteren wurden 20 Signalpaare mit je zwei ungekoppelten Signalen (Gruppe 0) simuliert mit:

$$x_3(n) = 0.5x_1(n-2) + w(n)$$

und

$$x_4(n) = -0.4x_1(n-3) + w(n)$$

Gl. 29-30

mit $w(n)$ als mittelwertfreien unkorrelierten Rauschprozess. Diese Signale sind zwar jeweils mit x_1 gekoppelt, jedoch nicht untereinander.

Mittels Mann-Whitney-U-Test wurde überprüft, ob sich die DSCA-Parameter der Gruppen signifikant unterscheiden. Folgende Tests wurden durchgeführt:

- 0-(123): Signale ohne vs. Signale mit Kopplung
- 0-1: Signale ohne vs. Signale mit leichter Kopplung
- 0-2: Signale ohne vs. Signale mit mittlerer Kopplung
- 0-3: Signale ohne vs. Signale mit starker Kopplung
- 1-2: Signale mit leichter vs. Signale mit mittlerer Kopplung
- 1-3: Signale mit leichter vs. Signale mit starker Kopplung
- 2-3: Signale mit mittlerer vs. Signale mit starker Kopplung

In Tabelle 17 ist die Anzahl der signifikanten Parameter jeder Parameterkategorie zur Unterscheidung der Signalgruppen voneinander dargestellt.

Tabelle 17: Anzahl der signifikant veränderten DSCA-Parameter der jeweiligen simulierten Signalkonstellationen

Test	Signifikanz	slopes	rows/columns	ratios	curve features
0-(123)	p<0,001	370	292	92	203
	p<0,01	104	95	67	47
0-1	p<0,001	188	169	21	118
	p<0,01	77	92	22	34
0-2	p<0,001	360	301	87	211
	p<0,01	86	93	52	29
0-3	p<0,001	403	320	124	228
	p<0,01	96	132	53	29
1-2	p<0,001	247	338	97	135
	p<0,01	67	128	39	25
1-3	p<0,001	322	481	155	190
	p<0,01	76	88	46	38
2-3	p<0,001	231	250	87	157
	p<0,01	74	125	35	31

Es ist zunächst deutlich zu erkennen, dass in allen vier Parameterkategorien signifikante DSCA-Parameter zur Unterscheidung zwischen den Signalgruppen ohne Kopplung und den Signalgruppen mit verschiedenen Kopplungsstärken der Originalsignale zu finden sind. Dabei dominiert die Parameterkategorie der *slopes* bei den Tests der Signalpaare ohne Kopplung gegen die Signalpaare mit Kopplung, während bei den Tests der verschiedenen Kopplungsstärken untereinander die Parameter aus der Klasse *rows/columns* am häufigsten signifikante Unterschiede aufweisen. Die geringste Anzahl signifikanter Parameter lässt sich in der Parameterkategorie *ratios* nachweisen. Die meisten hochsignifikanten Unterschiede ($p<0,001$) lassen sich bei dem Vergleich zwischen den Signalen ohne Kopplung und den Signalen mit starker Kopplung (Test 0-3) feststellen. Des Weiteren lassen sich mit den DSCA-Parametern nicht nur die Signale ohne Kopplung von den Signalen mit leichter, mittlerer und starker Kopplung trennen, sondern auch die Kopplungsstärken untereinander, wobei die höchste Anzahl an signifikanten Parametern in allen Parameterkategorien erwartungsgemäß dem Test leichte vs. starke Kopplung (Test 1-3) zufällt.

Um die quantitative Aussagekraft der slope-Parameter zu überprüfen, wurden die Mittelwerte der slope-Parameter für die verschiedenen Kopplungsstärken verglichen (Abbildung 14a). Hierbei wurde deutlich, dass je höher der Kopplungsgrad zwischen den Signalen ist, die durchschnittlichen Beträge der slope-Parameter für alle Worttypen (JSD1 bis JSD64) steigen. Des Weiteren ist

in Abbildung 14b zu sehen, dass mittels der Amplitude der slope-Werte eine Aussage über die Kopplungsrichtung getroffen werden kann. Hier wurden die mittleren Absolutwerte der slope-Kurven für die Kopplung der Signale s1 und s2 für eine mittlere Kopplungsstärke betrachtet. Die rote Kurve zeigt, diese DSCA-Parameter für die Verschiebung von Signal s1 bei statischem Signal s3, d.h. die Kopplung von s1 auf s2, die blaue Kurve den umgekehrten Fall. Aus dem Gleichungssystem für s1 und s2 wird ersichtlich, dass Signal x1 einen Einfluss auf Signal x2 hat (Gl. 25 und Gl. 27). Dies spiegelt sich deutlich in allen Worttypen durch erhöhte mittlere slope-Parameter in dieser Richtung wider.

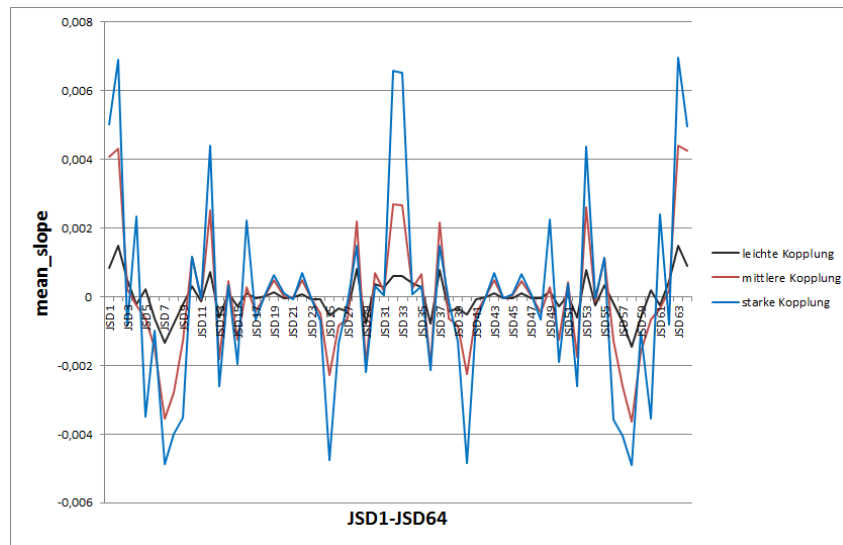


Abb. 14a: Vergleich der mittleren slope-Werte für unterschiedliche Kopplungsstärken.

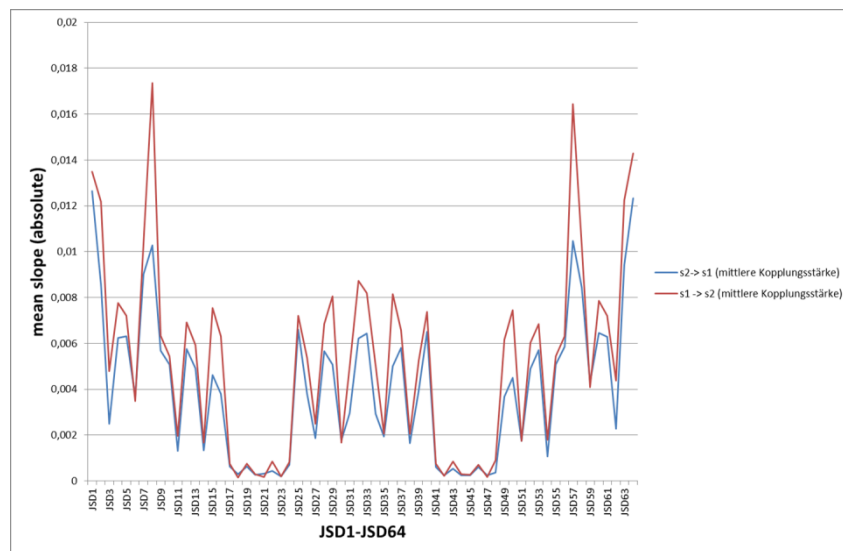


Abb. 14b: Vergleich der mittleren absoluten slope-Werte für die Kopplung von Signal s1 und Signal s2 (mittlere Kopplungsstärke); blau: Kopplung s2 auf s1 (s1 statisch, s2 wird verschoben), rot: Kopplung s1 auf s3 (s3 fest, s1 wird verschoben).

Analyse mit Surrogat-Daten

In einem weiteren Schritt erfolgte die Untersuchung von Surrogat-Daten. Dies ist ein etabliertes Verfahren, dessen Prinzip darin besteht, aus gegebenen Originalzeitreihen Ersatzdaten (Surrogate) zu erzeugen, welche sich hinsichtlich der zu untersuchenden Eigenschaften unterscheiden, bestimmte Eigenschaften der Originaldaten aber beibehalten. Ursprünglich eingeführt wurde die Surrogat-Analyse, um Nichtlinearitäten von Zeitreihen nachzuweisen. Dazu wurden Surrogat-Daten erzeugt, deren lineare Eigenschaften denen der Originalzeitreihe entsprachen (isospektral, gleiche Autokorrelationsfunktion), jedoch keine nichtlinearen Eigenschaften enthielten (lineare Gaußsche Prozesse). Signifikante Unterschiede der getesteten Parameter zwischen Original- und Surrogat-Daten konnten somit nur auf Nichtlinearitäten basieren [135].

Die Generierung der Surrogat-Daten erfolgt mit Hilfe der Fourier Transformation (FT). Dazu werden die Amplituden und Phasen des Leistungsdichte-Spektrums berechnet. Die Surrogate werden unter Beibehaltung der Amplituden der Koeffizienten, aber mit randomisierten Phasen über die inverse FT erzeugt. Um die Voraussetzung eines linearen Gaußschen Prozesses zu gewährleisten, erfolgt zusätzlich eine Überführung der Originalzeitreihe in eine mittelwertfreie Normalverteilung. Diese Skalierung wird nach der inversen FT rückgängig gemacht [136, 137].

Der in dieser Arbeit gewählte Ansatz bestand darin, die Kopplung der beiden Signale in den Surrogaten zu zerstören, jedoch die linearen univariaten Charakteristika nicht zu verändern. Die schlussfolgernde Hypothese lautet somit, dass bei Auffinden signifikanter Unterschiede der DSCA-Parameter zwischen den Gruppen in den Originaldaten, jedoch nicht in den Surrogat-Daten, diese Parameter Kopplungseigenschaften reflektieren. Die Ergebnisse sind in den Abbildungen 15 und 16 dargestellt.

Die signifikanten Unterschiede nehmen bei der Analyse der Surrogat-Daten in allen Fällen, außer bei Test 0 vs. 1, ab. Die deutlichsten Differenzen sind bei den Parameterkategorien der *slopes* und *ratios* zu beobachten. Dies deutet darauf hin, dass mit diesen Parametern tatsächlich Kopplungseigenschaften quantifiziert werden. Hingegen sind bei den Parameterkategorien der *rows/columns* bzw. *curve features* bei einigen Gruppenkonstellationen nur leichte Abnahmen bzw. sogar Zunahmen der Anzahl an signifikanten Parametern zu verzeichnen, die Anzahl gemeinsamer signifikanter Parameter zwischen Original- und Surrogatdaten ist vergleichsweise hoch. Das lässt darauf schließen, dass diese Parameterkategorien sich nicht ausschließlich auf Interaktionseigenschaften zwischen den Signalen zurückführen lassen, sondern möglicherweise univariate Charakteristika dieser Signale beschreiben.

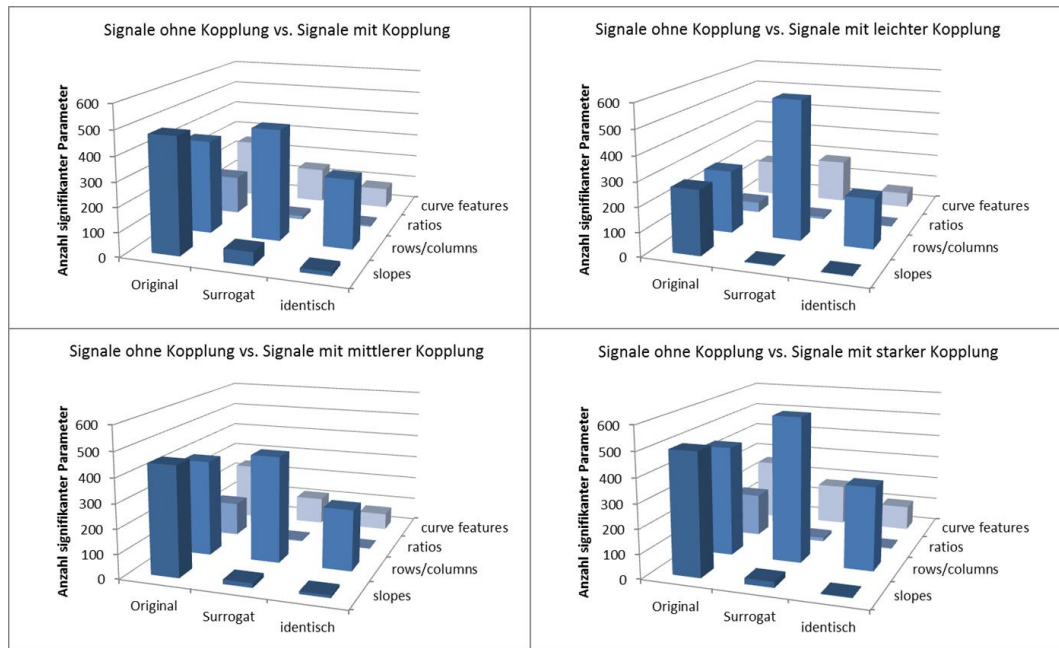


Abb. 15: Ergebnisse der Surrogatanalyse der simulierten Daten – Test keine Kopplung vs. leichte, mittlere und starke Kopplung; Vergleich der Anzahl der signifikanten Parameter von Originaldatensatz und Surrogatdatensatz sowie Darstellung der in beiden Datensätzen signifikanten Parameter.

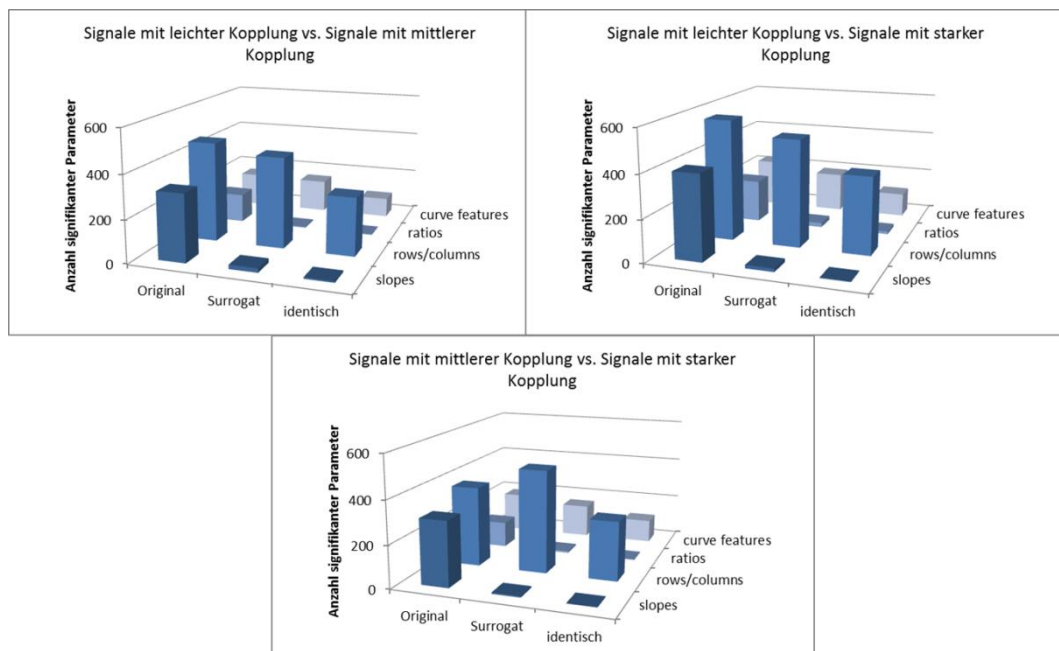


Abb. 16: Ergebnisse der Surrogatanalyse der simulierten Daten – Test der verschiedenen Kopplungsstärken untereinander; Vergleich der Anzahl der signifikanten Parameter von Originaldatensatz und Surrogatdatensatz sowie Darstellung der in beiden Datensätzen signifikanten Parameter.

Analyse von Rauscheinflüssen

Um den Einfluss von Rauschen auf die Differenzierbarkeit der verschiedenen Signalgruppen durch DSCA-Parameter zu untersuchen, wurden nochmals je 30 Signale jeder Kopplungsstärke mit jeweils 3%, 5% und 10% weißem Rauschen generiert. Anschließend wurde mittels Mann-Whitney-U-Test überprüft, wie stark sich die Anzahl der signifikanten Parameter verändert. In den folgenden Abbildungen 17 und 18 sind die Ergebnisse dieser Tests beispielhaft für den Test von Signalen ohne Kopplung vs. Signalen mit Kopplung (Gruppe 0 vs. Gruppe 1+2+3) sowie für den Test von Signalen mit leichter Kopplung vs. Signalen mit starker Kopplung (Gruppe 1 vs. Gruppe 3) dargestellt.

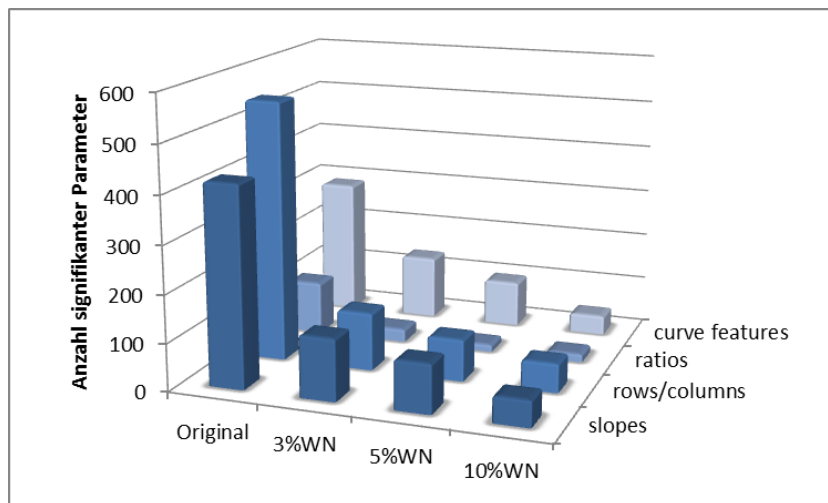


Abb. 17: Vergleich der Anzahl signifikanter Parameter zwischen simulierten Signalen ohne Kopplung vs. Signalen mit Kopplung bei unterschiedlichen Rauschamplituden (Test 0 vs. (123))

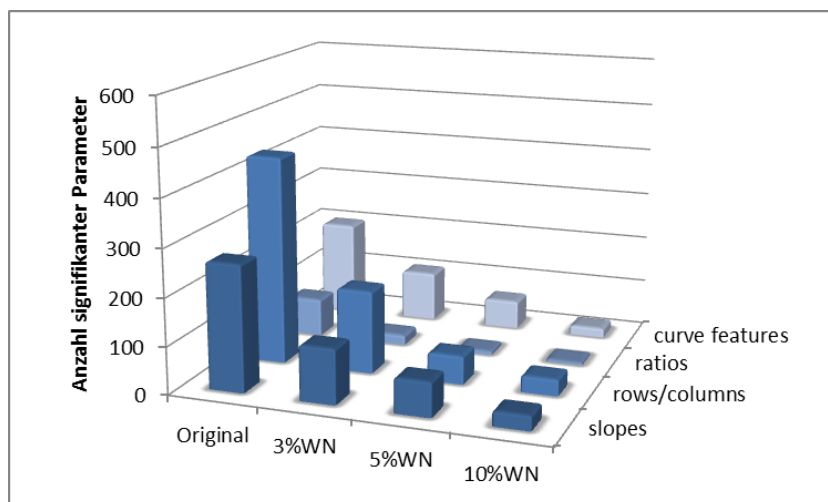


Abb. 18: Vergleich der Anzahl signifikanter Parameter zwischen simulierten Signalen mit leichter Kopplung vs. Signalen mit starker Kopplung bei unterschiedlichen Rauschamplituden (Test 1 vs. 3)

Die Ergebnisse belegen einen deutlichen negativen Zusammenhang zwischen der Stärke der Rauschamplitude und der Anzahl der signifikanten Parameter für alle Parameterkategorien. Dennoch verbleiben auch bei einer 10% Rauschamplitude in allen Fällen signifikante Parameter, so dass von einer relativen Robustheit der DSCA-Parameter ausgegangen werden kann. Eine Möglichkeit diese Robustheit zu verbessern, bestünde in einer Veränderung der Transformationsvorschriften der Symbolisierung der Originalzeitreihe. So könnte man hier bereits einen Rauschanteil berücksichtigen, indem man nicht von absoluten Differenzen größer oder gleich 0 als Schwellwerte ausgeht, sondern ein Mindestmaß an prozentualer Differenz vorgibt, beispielsweise einen Anstieg von mindestens 3% zwischen zwei Werten der Zeitreihe für das Symbol 1. Demnach würden sich folgende Transformationsvorschriften ergeben:

$$s_n^{RR} = 0: (x_{n+1}^{RR} - x_n^{RR}) < 0,03 * \overline{x^{RR}}$$

$$s_n^{RR} = 1: (x_{n+1}^{RR} - x_n^{RR}) \geq 0,03 * \overline{x^{RR}}$$

Gl. 31-32

In dieser Rauchanalyse wurde lediglich der Einfluss von weißem Rauschen auf die Anzahl der signifikanten Parameter und somit auf die Robustheit der Methode analysiert. Eine Erweiterung dieser Analyse auf andere Rauscheinflüsse, wie sie beispielsweise bei BBI-Zeitreihen auftreten, sollte in Betracht gezogen werden. Durch den Ansatz der Symbolisation ist aber von einer eher geringeren Einflussnahme bei Zeitreihen mit moderaten Rauschanteilen auszugehen [66].

4.3.4 Anwendung der DSCA zur Interaktionsanalyse morphologischer und rhythmischer Zeitreihen bei schizophrenen Patienten

Um zu untersuchen, ob es durch die Schizophrenie zu einer veränderten Interaktion zwischen BBI-Intervall, als Ausdruck der rhythmischen Komponente, und den morphologischen Eigenschaften des EKGs und der Blutdruckkurve kommt, wurde das neuentwickelte Verfahren der DSCA im Folgenden auf reale Patientendaten angewandt.

Ergebnisse DSCA bei schizophrenen Patienten

Zunächst wurde die DSCA mit einer maximalen Verschiebung von 100 Herzperioden und einer Segmentlänge von 10 Herzperioden durchgeführt. Dabei wurden der morphologische Parameter als Signal 1 und die BBI-Intervall-Zeitreihe als Signal 2 festgelegt. Mittels Mann-Whitney-U-Test bzw. Kolmogorov-Smirnov-Test für zwei unabhängige Stichproben bei ungleicher Verteilungsform wurden für alle vier Parameterkategorien die jeweils signifikantesten Parameter mit $p < 0,01$ bestimmt. Aus diesen Parametern wurden alle ausführbaren Parameterkombinationen aus 2 bzw. 3 Parametern gebildet und in einer linearen Diskriminanzanalyse hinsichtlich ihrer AUC-Werte zur Trennung der Kontrollen von den schizophrenen Patienten untersucht. In den folgenden Tabellen 18 und 19 sind die jeweils besten Parametersets aus 2 und 3 Parametern für alle morphologischen EKG-Parameter sowie für alle morphologischen Parameter aus der Blutdruckkurve dargestellt.

Zunächst lässt sich feststellen, dass durch die Anwendung der DSCA auf die morphologischen EKG-Parameter eine sehr gute Klassifikation zwischen Kontrollen und schizophrenen Patienten mit einem AUC-Wert $> 0,85$ möglich ist. Hierzu eignen sich insbesondere die Analyse der Interaktion des BBI-Intervalls mit der P-Wellen- und S-Zacken-Amplitude sowie des BBI-Intervalls mit der P-Wellen-Dauer.

Auch die Untersuchung der morphologischen Blutdruckkurven-Parameter mittels der DSCA erreicht sehr hohe AUC-Werte $> 0,9$ für die Klassifikation zwischen Kontrollen und Patienten. Insbesondere hervorzuheben sind hier die Ergebnisse für die Amplituden amp1 und amp2 sowie alle Anstiege, die Flächen a1 bis a3 und die Intervalle t3 und t4.

Tabelle 18: Parametersets (PS) mit höchsten AUC-Werten zur Klassifizierung von CON und PAT auf Basis von DSCA-Parametern aus BBI und morphologischen EKG-Parametern.

BBI/...	Daten CON/PAT	PS	Parameter 10sections x 10lags	AUC
PIAmp	53/35	2	tnZ011_30_20, wnZ101_-90_-80	0,90
		3	tnZ011_30_20, wnZ101_-90_-80, S010_70_60	0,93
PIIAmp	47/26	2	S000_50_40, tnZ100_20_10	0,83
		3	S000_50_40, tnZ001_20_10, tnZ100_30_20	0,87
RIAmp	61/56	2	sJSD11_mean, tnZ100_50_40	0,79
		3	sJSD11_mean, tnZ001_70_60, tnZ100_50_40	0,84
RIIAmp	56/38	2	sJSD58_min, S000_-100_-90	0,80
		3	sJSD35_-80_-70, sJSD58_min, tnS011_50_40	0,84
SIAmp	46/49	2	sJSD37_mean, Z111_40_30	0,82
		3	sJSD37_mean, sJSD50_-70_-60, Z111_40_30	0,87
SIIAmp	38/25	2	sJSD37_mean, Z000_90_80	0,86
		3	rJSD25_40-30, sJSD37_mean, Z000_90_80	0,89
STIAmp	60/56	2	sJSD17_min, sJSD33_-20_-10	0,78
		3	sJSD17_min, sJSD33_-20_-10, sJSD58_max	0,82
STIIAmp	53/36	2	rJSD35_indmax, tnZ110_-80_-70	0,81
		3	sJSD17_-70_-60, rJSD35_indmax, tnZ110_-80_-70	0,85
TIAmp	57/51	2	S000_80_70, Z000_100_90	0,79
		3	sJSD21_30_20, sJSD3_max, sJSD63_-20_-10	0,82
TIIAmp	53/36	2	Z000_-50_-40, tnS000_40_30	0,82
		3	sJSD3_80_70, tnS000_40_30, tnZ000_-50_-40	0,84
PDur	59/47	2	sJSD56_min, Z000_-80_-70	0,84
		3	sJSD56_min, sJSD6_min, tnS111_100_90	0,86
PQDur	59/47	2	sJSD2_max, sJSD43_-50_-40	0,81
		3	sJSD63_60_50, tnZ000_30_20, totalS111	0,83
QRSDur	62/59	2	S001_60_50, tnS110_-70_-60	0,79
		3	S001_60_50, tnS110_-70_-60, sJSD24_indmin	0,83
QTcDur	40/41	2	sJSD14_indmax, tnZ100_-100_-90	0,80
		3	sJSD14_indmax, tnZ100_-100_-90, Z010_100_90	0,86

Unterschiede in der Anzahl der Datensätze resultiert aus jeweiliger Auswertbarkeit der Zeitreihe (siehe Kapitel 4.1.3)

Tabelle 19: Parametersets (PS) mit höchsten AUC-Werten zur Klassifizierung von CON und PAT auf Basis von DSCA-Parametern aus BBI und morphologischen Blutdruck-Parametern.

BBI/...	Daten CON/PAT	PS	Parameter 10sections x 10lags	AUC
amp1	38/28	2	Zeile010_40_30, tnZ000_-30_-20	0,88
		3	rJSD56_100-90, Z010_40_30, tnZ000_-30_-20	0,91
amp2	37/26	2	sJSD28_mean, wnZ111_-90_-80	0,86
		3	sJSD16_60_50, sJSD19_-40_-30, tnZ110_-90_-80	0,89
amp3	37/26	2	sJSD47_-40_-30, sJSD7_min	0,85
		3	sJSD47_-40_-30, rJSD5_indmin, tnZ110_-30_-20	0,91
SYSamp	38/28	2	sJSD23_-80_-70, tnZ110_-70_-60	0,85
		3	sJSD23_-80_-70, sJSD55_max, tnZ000_60_50	0,88
DIAamp	38/28	2	sJSD15_indmin, Z000_-80_-70	0,89
		3	sJSD15_indmin, sJSD7_60_50, Z000_-80_-70	0,93
MSA	38/28	2	sJSD39_100_90, sJSD57_-40_-30	0,87
		3	sJSD28_max, sJSD39_100_90, sJSD57_-40_-30	0,92
SDA	37/26	2	sJSD25_60_50, sJSD5_min	0,85
		3	sJSD25_60_50, sJSD5_min, wnS110_-80_-70	0,93
SSA	38/28	2	sJSD63_-90_-80, sJSD8_-40_-30	0,86
		3	sJSD63_-90_-80, sJSD8_-40_-30, tnZ000_60_50	0,91
a1	38/28	2	tnS101_-20_-10, wnZ010_90_80	0,88
		3	sJSD33_-20_-10, tnS101_-20_-10, wnZ010_90_80	0,91
a2	37/26	2	sJSD49_mean, tnZ011_-80_-70	0,89
		3	sJSD40_30_20, sJSD49_mean, tnZ011_-80_-70	0,94
a3c	37/26	2	sJSD24_mean, Z000_-100_-90	0,88
		3	sJSD24_mean, Z000_-100_-90, tnZ010_-80_-70	0,93
a4c	37/26	2	rJSD57_indmax, tnS011_-50_-40	0,82
		3	sJSD40_-30_-20, rJSD57_indmax, tnS011_-50_-40	0,63
a_allc	38/28	2	Z000_-70_-60, wnZ111_-60_-50	0,85
		3	Z000_-70_-60, Z000_60_50, wnZ111_-60_-50	0,89
t1	38/28	2	sJSD11_-80_-70, sJSD6_min	0,85
		3	sJSD11_-80_-70, sJSD36_30_20, sJSD6_min	0,87
t2c	38/28	2	sJSD62_70_60, Zeile000_-80_-70	0,85
		3	sJSD37_-40_-30, sJSD62_70_60, tnS110_-20_-10	0,88
t3	37/26	2	sJSD44_70_60, Z000_100_90	0,89
		3	rJSD13_90-80, sJSD44_70_60, Z000_100_90	0,92
t4	37/26	2	tnS011_30_20, tnZ010_-70_-60	0,85
		3	tnS011_30_20, tnZ010_-70_-60, tnZ100_-40_-30	0,90

Unterschiede in der Anzahl der Datensätze resultiert aus jeweiliger Auswertbarkeit der Zeitreihe (siehe Kapitel 4.1.3)

Vergleich verschiedener Segmentlängen

Die Verwendung von 100 Verschiebungen mit einer Segmentlänge von 10 Verschiebungen erwies sich zunächst in ersten Versuchsreihen als guter Kompromiss zwischen Zeitauflösung, Rechendauer und Analyseaufwand. Um den möglichen Verlust oder auch Überfluss an gewonnenen Informationen durch diese Einteilung zu untersuchen, wurden die Ergebnisse weiterer Einstellungen ausgewertet. Dazu dienten die Analyse von 100 Verschiebungen mit Segmentlängen von je 20 bzw. 5 Verschiebungen sowie die Analyse von nur 10 Verschiebungen mit einer Segmentlänge von 1 Verschiebung. Tendenziell führte die Verwendung von nur 5 Segmenten bei einer maximalen Verschiebung von 100 Schritten zu leicht verschlechterten AUC-Werten mit einer durchschnittlichen Differenz von -1%, während die Anwendung von kleineren Segmenten mit nur 5 Komponenten erwartungsgemäß leicht verbesserte Resultate mit einem durchschnittlichen Anstieg von 2% erzielte. Dennoch war die Verbesserung zu gering, um die Verdoppelung der zu analysierenden Parameter und damit den Rechenaufwand zu rechtfertigen. Die Betrachtung der ersten 10 Verschiebungen mit einer Schrittlänge von 1 führte zu deutlich schlechteren Ergebnissen. Eine Verbesserung der Originalergebnisse konnte jedoch durch die Kombination der Parameter der Segmentlänge 10 ab der 11. Verschiebung mit den Parametern der Segmentlänge 1 von der 1. bis zur 10. Verschiebung erreicht werden. Nachteilig sind aber auch hier der höhere Parameteranzahl und der höhere Rechenaufwand. Die Ergebnisse dieser Analysen sind im Anhang E dargestellt.

Einfluss der Herzfrequenz

In verschiedenen Studien konnte bereits belegt werden, dass Patienten mit Schizophrenie eine deutlich erhöhte Herzfrequenz gegenüber gesunden Menschen aufweisen [117]. Dies gilt auch für die in diese Analyse eingeschlossenen Fälle (Vergleich Kapitel HRV-Analyse). Um auszuschließen, dass die signifikanten Unterschiede der DSCA-Parameter zwischen Patienten und Kontrollen alleinig durch den Unterschied der Herzfrequenz verursacht werden, wurde die DSCA nochmals auf Herzraten-angepasste Subgruppen angewandt. Dies erbrachte eine durchschnittliche Verbesserung der Ergebnisse um 2%. Eine Anpassung der Gruppen auf eine ähnliche Herzfrequenz führt also nicht zu einer relevanten Veränderung oder gar Verschlechterung der Ergebnisse (Anhang F). Die Unterschiede in den DSCA-Parametern bleiben erhalten, was darauf schließen lässt, dass nicht ausschließlich die Herzfrequenz ursächlich für die unterschiedlichen Kopplungseigenschaften ist.

Detaillierte Betrachtungen zur DSCA-Analyse der P-Wellen-Morphologie

Da auch bei der Anwendung der DSCA auf die morphologischen EKG-Parameter in Verbindung mit der Herzfrequenz besonders die P-Wellen-Morphologie stark signifikante Unterschiede zwischen Kontrollen und Patienten hervorbrachte, sollen diese Ergebnisse im Folgenden detaillierter betrachtet werden.

PI-Amplitude

Die Analyse der P-Wellen-Amplitude der I. Ableitung zeigte signifikante Unterschiede mit $p < 0,01$ und AUC-Wert $> 0,73$ in den Parameterkategorien *rows/columns* und *curve features*. Diese erstrecken sich über die Verschiebungsspanne von 20 bis 90 Verschiebungen und betreffen verschiedene Symbolmuster, vor allem solche, die eine hohe Variabilität repräsentieren (Tabelle 20).

Tabelle 20: Signifikante DSCA-Parameter zur Untersuchung der Kopplung der BBI- und PI-Amplituden; CON vs. PAT

Parameter	p	AUC	MW±Std CON	MW±Std PAT
S010_70_60	7,8E-05	0,75	0,07±0,02	0,1±0,04
S101_40_30	4,5E-05	0,76	0,07±0,02	0,09±0,03
tnZ011_30_20	9,9E-06	0,78	0,13±0,04	0,10±0,03
tnZ110_-60_-50	1,1E-04	0,75	0,13±0,03	0,10±0,03
wnZ101_-90_-80	2,1E-05	0,77	0,06±0,02	0,05±0,02
Z000_40_30	2,7E-05	0,77	0,07±0,03	0,11±0,05
sJSD1_min	1,4E-05	0,78	-0,02±0,01	-0,04±0,02
sJSD1_max	1,1E-04	0,74	0,03±0,01	0,04±0,02
sJSD3_max	1,3E-04	0,74	0,03±0,01	0,04±0,01

Die signifikante Erhöhung der DSCA-Parameter *S010_70_60* und *S101_40_30* in PAT deuten auf eine verstärkte Reaktion der P-Amplitude im Bereich von 30 bis 40 bzw. 60 bis 70 Verschiebungen bezogen auf eine deutliche Schwankung in der Herzfrequenz (010 bzw. 101) hin. Da allerdings gleichzeitig die Parameter *sJSD1_min* und *sJSD1_max* sowie *Z000_40_30* ansteigen, ist davon auszugehen, dass die Erhöhung zumindest des Parameters *S101_40_30* auf eine sinkende P-Amplituden-Variabilität zurückgeht. Dies wird ferner unterlegt mit dem Abfall des Anteils der hochvariablen P-Amplitudenänderungen im kurzfristigen Bereich in der PAT-Gruppe, gekennzeichnet durch den Parameter *tnZ011_30_20*. Dies kann auf eine verzögerte bzw. verminderte Reaktion der P-Amplitude auf eine BBI-Schwankung hindeuten. Die Parameter *tnZ110_-60_-50* sowie *wnZ101_-90_-80* beschreiben den Anteil stark schwankender BBI-Intervalle als Reaktion auf die P-Amplitude im Bereich von 50 bis 60 bzw. 80 bis 90 Herzschlägen. Diese ist in CON höher als in PAT, d.h. die mittelfristige Regulation der Herzfrequenz ist hier durch die Erkrankung ebenfalls eingeschränkt. Eine verminderte univariate Variabilität der P-Amplitude sowie der BBI-Zeitreihe konnte in bereits diskutierten Analysen (siehe Kapitel 4.1.) gezeigt werden, diese scheint sich in den DSCA-Parametern teilweise widerzuspiegeln, jedoch sind die linearen Korrelationen zwischen beiden Verfahren nur gering (siehe Kapitel: *Korrelation mit Standard-HRV-Parametern*).

Mit der Kombination der zwei Parameter *wnZ101_-90_-80* und *tnZ011_30_20* wird bei Anwendung einer linearen Diskriminanzanalyse eine Sensitivität von 91,4% und eine Spezifität von 84,9% erreicht. Dieses Ergebnis wird durch

Hinzufügen des Parameters *S010_70_60* hinsichtlich der Spezifität auf einen Wert von 88,7% verbessert (Abb. 19-20). Der AUC-Wert dieses Parametersets beträgt 0,93 und ist deutlich besser als die Kombination univariater Parameter aus HRV und Morphologie-Variabilität; diese erreicht maximal eine Fläche von 0,87 (Parameterset: *LF/P_Plamp*, *meanNN_HRV*, *rmssd_Plamp*).

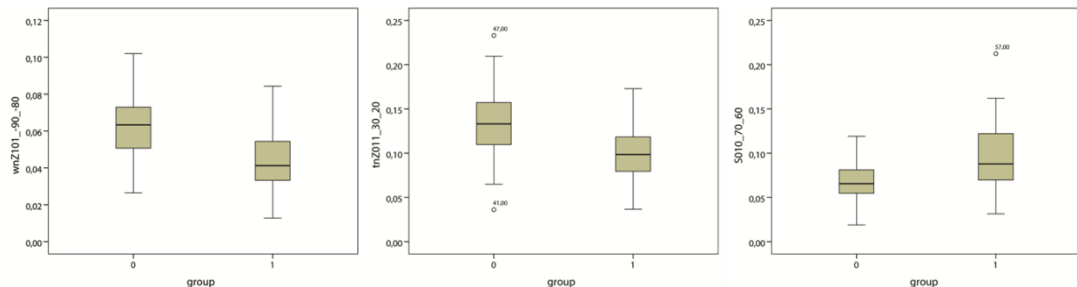


Abb. 19: Boxplots der drei DSCA-Parameter des besten Parametersets aus BBI/PI-Amplitude; Gruppe 0 – CON, Gruppe 1 – PAT.

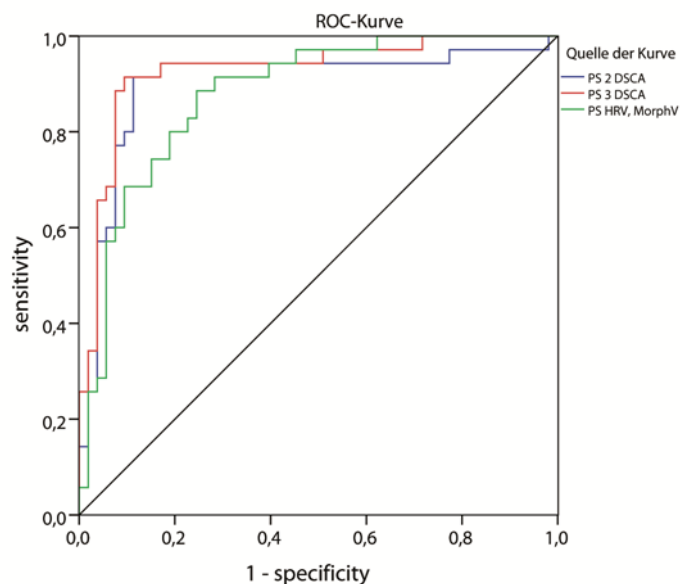


Abb. 20: ROC-Kurven PI_Amp - Beste Parametersets aus 2 bzw. 3 Parametern aus der DSCA sowie des besten Sets aus HRV und Morphologie-Analyse zur Klassifizierung zwischen CON und PAT.

PII-Amplitude

Die Analyse der P-Wellen-Amplitude der II. Ableitung zeigte ebenfalls signifikant unterschiedliche Parameter in den Klassen *rows/columns* und *curve features*, aber auch in der Parameterkategorie *ratios* (Tabelle 21). Die Signifikanzwerte sind jedoch geringer als die der PI-Amplitude, ebenso die AUC-Werte. Die Veränderung der *rows/columns*-Parameter sind vorrangig im Bereich bis zu 50 Verschiebungen zu finden, die betroffenen Symbolmuster enthalten häufig die Kombination „00“, welche geringe Variabilität reflektieren.

Tabelle 21: Signifikante DSCA-Parameter zur Untersuchung der Kopplung der BBI-und PII-Amplituden; CON vs. PAT

Parameter	p	AUC	MW±Std CON	MW±Std PAT
S000_50_40	3,4E-03	0,71	0,06±0,02	0,08±0,04
tnS001_50_40	3,1E-03	0,71	0,13±0,03	0,11±0,03
tnZ001_20_10	1,9E-03	0,72	0,12±0,03	0,10±0,03
tnZ100_20_10	1,5E-03	0,73	0,12±0,04	0,09±0,03
tnZ100_30_20	8,4E-04	0,74	0,12±0,03	0,09±0,03
Z000_20_10	1,3E-03	0,73	0,78±0,03	0,13±0,06
Z111_-80_-70	1,2E-03	0,73	0,05±0,03	0,09±0,04
rJSD44_90-80	1,4E-03	0,73	0,007±0,05	-0,204±0,90
rJSD32_60-50	1,4E-03	0,72	0,0004±0,21	0,010±0,03
sJSD57_min	2,7E-03	0,71	-0,02±0,01	-0,03±0,02

Wie auch schon bei der Amplitude der P-Welle der I. Ableitung zeigen die DSCA-Parameter der Amplitude der P-Welle der II. Ableitung eine verminderte Variabilität der Interaktion in PAT, hier insbesondere der kurzfristigen Regulation. So sind vor allem die Parameter *tnZ001_20_10*, *tnZ100_20_10* sowie *tnZ100_30_20* reduziert, d.h. die kurzfristige Reaktion auf definierte BBI-Muster mit einer vergrößerten P-Amplitude im Bereich bis zu 30 Herzschlägen erfolgt nur noch eingeschränkt. Zusätzlich ist der Parameter *Z000_20_10* erhöht, dies spricht für häufigeres Auftreten einer relativ konstanten bzw. sinkenden P-Amplitude in der PAT-Gruppe, eine Regulation findet also hier kaum noch statt. Im Gegensatz dazu lösen alle P-Amplituden-Muster in PAT häufiger starke Anstiege der BBI-Intervalle im mittelfristigen Bereich von 80 bis 70 Verschiebungen aus, erkenntlich an einer signifikanten Erhöhung des Parameters *Z111_-80_-70* und des Betrages des Parameters *sJSD57_min*, der zu der Zeile 111 gehört. Eine Interpretation der signifikanten Parameter *rJSD44_90-80* und *rJSD32_60-50* ist sehr schwierig, da die Standardabweichungen sehr groß sind. Insgesamt bestätigt sich aber aus der DSCA-Analyse die eingeschränkte Regulationsfähigkeit der P-Amplitude in der Patientengruppe, welche ebenfalls mit univariaten Analysemethoden (siehe Kapitel 4.1) nachgewiesen werden konnte.

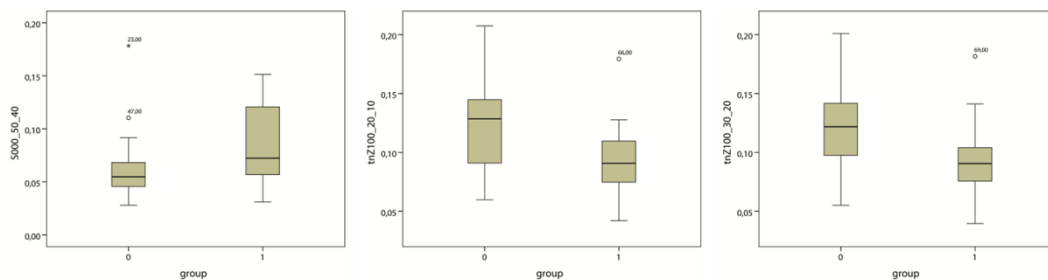


Abb. 21: Boxplots der drei DSCA-Parameter des besten Parametersets aus BBI/PII-Amplitude; Gruppe 0 – CON, Gruppe 1 – PAT.

Die Kombination der Parameter *S000_50_40* und *tnZ100_20_10* erreicht nur eine Sensitivität von 73,1% sowie eine Spezifität von 76,1%. Die Diskriminanzfunktion mit den drei Parametern *S000_50_40*, *tnZ001_20_10* und *tnZ100_30_20* erzielt ein deutlich besseres Ergebnis mit einer Sensitivität von 88,5% und einer Spezifität von 80,9% sowie einem AUC-Wert von 0,87 (Abb.21-22). Im Gegensatz dazu erzielt die Diskriminanzfunktion mit dem besten Parameterset aus HRV und Morphologie-Variabilität einen AUC-Wert von 0,83 (PS: *LF_PIIAmp*, *meanNN_HRV*, *rmssd_PIIAmp*).

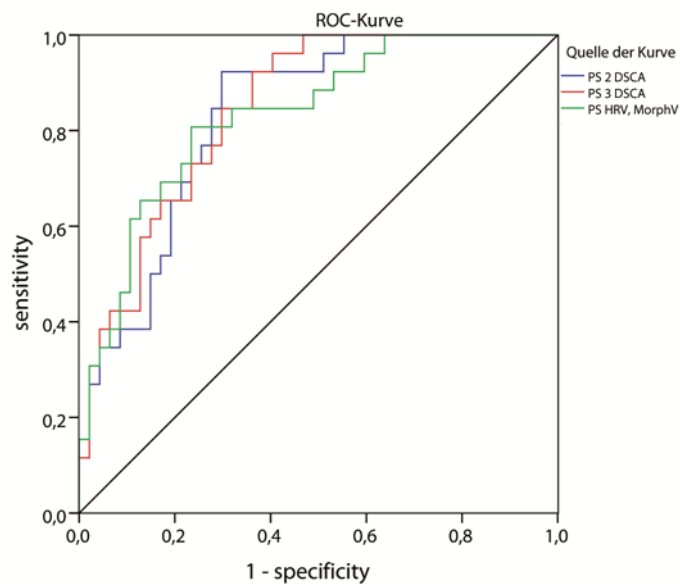


Abb. 22: ROC-Kurven *PII_Amp* - Beste Parametersets aus 2 bzw. 3 Parametern aus der DSCA sowie des besten Sets aus HRV und Morphologie-Analyse zur Klassifizierung zwischen CON und PAT.

P-Dauer

Nach Anwendung der DSCA auf die P-Wellen-Dauer erwiesen sich auch hier Parameter aus den Rubriken *rows/columns* und *curve features* in der Patientengruppe als signifikant verändert (Tabelle 22). Im Unterschied zur P-Wellen-Amplitude ist hier jedoch ausschließlich der höhere Verschiebungsbereich betroffen, die langsameren Regulationsprozesse sind also vorrangig beeinflusst. Außerdem betreffen die Modifikationen häufig hochvariable Symbolfolgen mit dem Muster 111, denn auch *sJSD24_min* und *sJSD56_min* aus der Parameterkategorie *curve features* sind in der letzten Spalte der JSD-Matrix mit diesem Muster zu finden.

Tabelle 22: Signifikante DSCA-Parameter zur Untersuchung der Kopplung der BBI- und P-Wellen-Dauer; CON vs. PAT

Parameter	p	AUC	MW±Std CON	MW±Std PAT
S111_90_80	1,7E-05	0,74	0,03±0,02	0,05±0,02
tnS111_100_90	4,4E-05	0,73	0,07±0,028	0,10±0,037
Z000_-80_-70	2,9E-05	0,74	0,069±0,03	0,106±0,05
sJSD24_min	1,6E-05	0,74	-0,01±0,01	-0,02±0,01
sJSD56_min	4,7E-06	0,76	-0,009±0,003	-0,012±0,004
sJSD6_min	1,1E-05	0,75	-0,02±0,01	-0,04±0,13
sJSD62_min	3,2E-05	0,74	-0,02±0,01	-0,03±0,13

Die Parameter *S111_90_80* und *tnS111_100_90* deuten auf einen Anstieg der mittelfristigen Regulation (80 bis 100 Herzperioden) in der P-Dauer durch einen starken Anstieg der BBI-Intervalle in PAT hin. Dies wird untermauert durch den größeren Absolutwert der Parameter *sJSD24_min* und *sJSD56_min*, die ebenfalls zur Spalte 111 gehören. Die Worttypen JSD6 und JSD62 sind mit der Spalte 101 assoziiert, so dass auch diese eine vermehrte Variabilität der P-Wellen-Dauer widerspiegeln. Dagegen deutet der Parameter *Z000_-80_-70* auf eine sinkende Variabilität der BBI-Zeitreihe in Abhängigkeit von den P-Dauer-Schwankungen in der PAT-Gruppe hin.

Die Analyse mittels linearer Diskriminanzfunktion mit den zwei Parametern *Z000_-80_-70* und *sJSD56_min* erbrachte eine Sensitivität von 76,6% sowie eine Spezifität von 78,0%. Durch Hinzunahme der Parameter *sJSD6_min* und *tnS111_100_90* anstelle des Parameters *Z000_-80_-70* konnte das Ergebnis verbessert werden (Abb. 23-24). Diese Parameterkombination ergab eine Sensitivität von 80,9% und eine Spezifität von 78,0% mit einer Fläche unter der ROC-Kurve von 0,86. Hingegen konnte die Kombination von Parametern aus HRV und Morphologie-Variabilität ein besseres Ergebnis mit einem AUC-Wert von 0,9 erzielen (PS: *FWRenyi025_Pdur*, *meanNN_HRV*, *Shannon_PDur*).

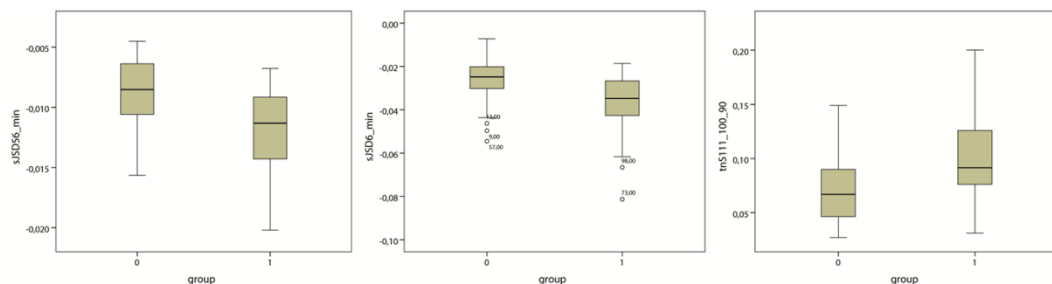


Abb. 23: Boxplots der drei DSCA-Parameter des besten Parametersets aus BBI/P-Dauer; Gruppe 0 – CON, Gruppe 1 – PAT.

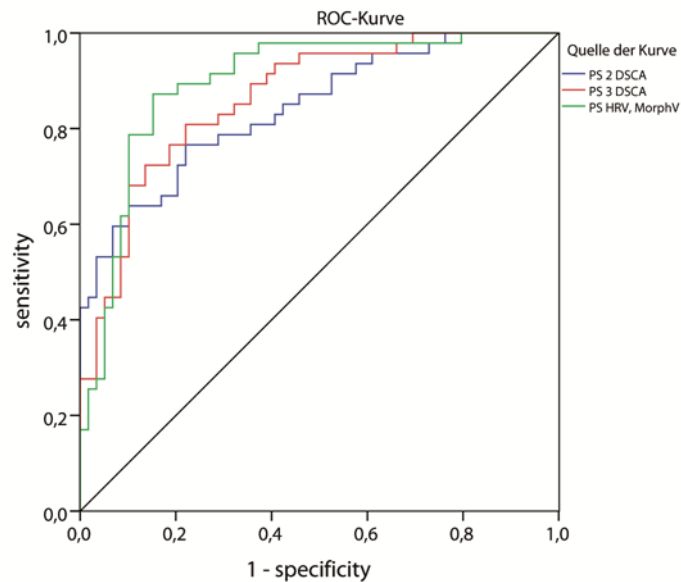


Abb. 24: ROC-Kurven P-Dur - Beste Parametersets aus 2 bzw. 3 Parametern aus der DSCA sowie des besten Sets aus HRV und Morphologie-Analyse zur Klassifizierung zwischen CON und PAT.

Zusammenfassend lässt sich feststellen, dass insbesondere die Amplitude der P-Welle in Ableitung I sehr gut zur Klassifizierung zwischen Kontrollen und Patienten mit Schizophrenie geeignet ist. Die Veränderung der Interaktion zwischen P-Amplitude und BBI-Intervall betrifft bei diesem morphologischen Parameter die kurz- und mittelfristigen Regulationsprozesse. Die DSCA-Parameter spiegeln die eingeschränkte Variabilität der Amplitude und die verstärkten Fluktuationen der Dauer der P-Welle in Zusammenhang mit der verminderten HRV wider.

Surrogatanalyse

Die DSCA-Parameter der PI-Amplitude wurden ebenfalls einer Surrogatanalyse unterzogen, um den Nachweis der Charakterisierung der Kopplungseigenschaften dieser Parameter zu erbringen. Hierzu wurden jeweils 30 Surrogatdatensätze aus jedem Originaldatensatz gebildet, bei welchen zunächst die Kopplung zwischen BBI-Intervall und PI-Amplitude zerstört wurde, die univariaten Eigenschaften wurden dabei erhalten. Mit den DSCA-Parametern der Surrogatdaten wurde erneut eine statistische Signifikanzanalyse zwischen CON und PAT durchgeführt und die Ergebnisse dieser mit den Originalergebnissen verglichen. Entsprechend dem Ansatz der Theorie der Surrogatanalyse sollten bei einer Eignung der signifikanten Parameter der Originalzeitreihe zur Repräsentation von unterschiedlichen Kopplungseigenschaften diese Signifikanzen in den Surrogatdaten verloren gehen. Tabelle 23 zeigt die Anzahl der signifikanten Parameter mit einer Signifikanz $p < 0,01$ zwischen den beiden Gruppen für die Originaldatensätze und die Surrogatdatensätze sowie die Anzahl der in beiden Datensätzen gemeinsamen signifikanten Parameter für die jeweiligen Parameterkategorien. Hier wird erneut, wie schon zuvor an den simulierten Daten gezeigt, deutlich,

dass besonders die Parameterkategorie der *slopes* und *ratios* die Kopplungseigenschaften der zwei Zeitreihen repräsentieren, da es keine gemeinsamen signifikanten Parameter gibt. Für die Parameterkategorie der *rows/columns* bzw. *curve features* ist dies nur zum Teil der Fall, hier sind die signifikanten Unterschiede teilweise auch auf univariate Charakteristika der Zeitreihen zurückzuführen.

Tabelle 23: Vergleich der Anzahl hochsignifikanter DSCA-Parameter aus der Interaktion BBI/PI-Amplitude zwischen Original- und Surrogatdaten

	Original	Surrogate	gemeinsam
slopes	9	14	0
rows/columns	60	224	29
ratios	7	3	0
curve features	17	38	13

In einem weiteren Schritt wurde analysiert, ob es sich bei den Parametern mit Kopplungseigenschaften um lineare oder nichtlineare Kopplungsparameter handelt. Hierzu wurden erneut jeweils 30 Surrogatdatensätze erzeugt, bei denen diesmal jedoch die lineare Kopplung erhalten wurde, d.h. die Surrogatdaten wurden unter der zusätzlichen Bedingung einer gleichbleibenden Kreuzkorrelationsfunktion wie die der Originaldatensätze gebildet. Anschließend wurde für alle im vorangegangenen Test nachgewiesenen signifikanten Kopplungsparameter mit $p < 0,05$ überprüft, ob diese Signifikanz auch in den neuen Surrogatdatensätzen erhalten bleibt. Sollte dies der Fall sein, so ist davon auszugehen, dass es sich um die Repräsentation linearer Kopplungseigenschaften handelt. Gehen jedoch die signifikanten Unterschiede verloren, so wurden hier nichtlineare Kopplungscharakteristika zerstört. Die folgende Tabelle 24 stellt die jeweilige Anzahl linearer und nichtlinearer signifikanter Parameter für jede Parameterkategorie dar.

Tabelle 24: Verteilung linearer und nichtlinearer DSCA-Parameter innerhalb der signifikanten Kopplungsparameter

	signifikante Kopplungsparameter	linear	nichtlinear
slopes	49	17	32
rows/columns	60	23	37
ratios	30	2	28
curve features	33	8	25

Aus diesen Ergebnisse kann man schließen, dass es sich bei der größeren Anzahl der Parameter der Parameterkategorien der *ratios* und *curve features* um nichtlineare Parameter handelt, während die Parameter aus den Rubriken *slopes* und *rows/columns* lineare und nichtlineare Kopplungseigenschaften repräsentieren.

Zusammenfassend lässt sich mittels der Surrogatanalyse beispielhaft an der Zeitreihe der PI-Amplitude bestätigen, dass die DSCA in der Lage ist, die Kopplungseigenschaften zwischen zwei realen Zeitreihen zu erfassen und zu quantifizieren, insbesondere mit den Parametern der Klassen *slopes* und *ratios*. Diese Eigenschaften können sowohl lineare und nichtlineare Kopplungen zwischen den Zeitreihen betreffen. Bei der Analyse der Unterschiede zwischen Gesunden und Patienten mit Schizophrenie zeigten vorrangig nichtlineare Eigenschaften signifikante Veränderungen auf.

Korrelation mit Standard-HRV-Parametern

Um zu untersuchen, inwieweit eine Abhängigkeit zwischen den ermittelten DSCA-Parametern und den traditionellen HRV-Parametern besteht, wurde anhand der Daten der Kontrollgruppe eine Korrelationsanalyse durchgeführt. Tabelle 25 zeigt die höchsten signifikanten Parameter zwischen den HRV-Parametern und den DSCA-Parametern der EKG-Morphologie.

Zunächst lässt sich feststellen, dass nur sehr wenige Korrelationen zwischen HRV-Parametern und den DSCA-Parametern, insbesondere den Parameterkategorien *slopes* und *ratios*, auftreten. Dies spricht für eine Unabhängigkeit des Verfahrens DSCA und unterstützt die These, dass hierbei vorrangig nichtlineare Kopplungseigenschaften erfasst werden.

Tabelle 25: Signifikante Korrelationen zwischen DSCA- Parametern aus BBI/ EKG-Morphologie und traditionellen HRV-Parametern - CON

	Index DSCA	Index HRV	Korrelationskoeffizient
PIlamp	sJSD1_max	LF/HF_HRV	0,66
PQdur	sJSD34_80_70	plvar20_HRV	0,66
Pdur	Z000_80_70	LF/HF_HRV	0,69
	sJSD8_max	LF/HF_HRV	0,65
QRSdur	sJSD3_min	LF/HF_HRV	-0,66
SIIlamp	Z00_-80_-70	LF/HF_HRV	0,76
	sJSD3_min	LF/HF_HRV	-0,73
STIlamp	sJSD3_max	LF/HF_HRV	0,69
STIIlamp	sJSD5_min	LF/HF_HRV	-0,65
TIIlamp	sJSD1_min	LF/HF_HRV	-0,68
QTcdur	Z000_-90_-80	LF/HF_HRV	0,70
	sJSD5_max	LF/HF_HRV	0,68

Im Bereich der *rows/columns* existieren einige hohe Korrelationen zwischen dem LF/HF-Index der HRV und den Gesamtänderungen der Auftrittswahrscheinlichkeiten der Zeile000, beispielsweise bei der P-Wellen-Dauer, der S-Zacken-Amplitude sowie der Dauer des QTc-Intervalls. Detailliertere Betrachtungen bestätigten die Vermutung, dass es sich hierbei um signifikante moderate Korrelationen über den gesamten Verschiebungsbereich in beide Richtungen handelt. Das erklärt auch die Korrelationen der Parameterkategorie *curve features*. Diese stammen alle aus der Zeile000 und

sind somit ebenfalls hoch mit LF/HF korreliert. Möglicherweise geht ein erhöhter LF/HF-Wert mit einer reduzierten Variabilität der BBI-Intervall-Zeitreihe, sowie der jeweiligen morphologischen Zeitreihe einher.

Tabelle 26: Signifikante Korrelationen zwischen DSCA- Parametern aus BBI/ Blutdruckkurven-Morphologie und traditionellen HRV-Parametern - CON

	Index DSCA	Index HRV	Korrelationskoeffizient
amp1	tnZ011_-30_-20	HF/P_HRV	0,72
amp2	Z000_-100_-90	LF/HF_HRV	0,76
	tnZ000_70_60	FWShannon_HRV	-0,72
	tnZ011_-20_-10	HF/P_HRV	0,71
dia_amp	sJSD28_max	LF/P_HRV	-0,74
MSA	tnZ100_30_20	LF/HF_HRV	-0,72
	tnZ000_100_90	FWShannon_HRV	-0,71
SDA	rJSD20_60-50	renyi4_HRV	-0,71
a1	Z000_-100_-90	FWRenyi4_HRV	-0,71
a_allc	sJSD38_20_10	VLF_HRV	-0,70
	sJSD38_20_10	sdNN_HRV	-0,68
t4	sJSD50_indmin	phvar2_HRV	0,72

Auch die DSCA-Parameter der Blutdruckkurven-Morphologie zeigen nur wenige signifikante Korrelationen mit den linearen HRV-Parametern (Tabelle 26). Erneut treten nur vereinzelt Korrelationen mit den Parameterkategorien *slopes* und *ratios* auf. Zusätzlich zu den bereits erwähnten Korrelationen der Zeile 000 mit *LF/HF* konnten Zusammenhänge zwischen *HF/P* und den Zeilenparametern der Zeile011 im unteren Verschiebungsbereich gefunden werden. Dies ist erklärbar, da der Bereich der kurzzeitigen Schwankungen in diesem Verschiebungsbereich zu erwarten ist und Zeile011 die Worttypen mit hoher Variabilität widerspiegelt.

Zusammenfassend betrachtet, existieren bei Gesunden nur wenig signifikante Korrelationen zwischen den Parametern der DSCA und den Standard-HRV-Parametern. Die Korrelationen sind bei morphologischen Eigenschaften der Blutdruckkurve etwas stärker ausgeprägt als im EKG-Bereich. Daraus lässt sich schließen, dass dieses Verfahren unabhängige Informationen aus den kardiovaskulären Signalen erfasst und somit als zusätzliche Methode zur Analyse derselben herangezogen werden kann.

Korrelation mit univariaten Morphologie-Variabilitäts-Parametern

In der Kontrollgruppe zeigten sich auch bei der Korrelation der DSCA-Parameter mit den jeweiligen Variabilitätsparametern der morphologischen Zeitreihe im EKG nur wenige signifikante Korrelationen (Tabelle 27). Hier ist besonders auffällig, dass Parameter der Spalte111 positiv korreliert sind mit univariaten Shannon- bzw. Renyi-Entropiemaßen der Zeitreihe. Diese Beziehung besteht ebenfalls über den gesamten Verschiebungsbereich in beide Richtungen, so dass davon auszugehen ist, dass sich hier lediglich der Zusammenhang einer hohen Variabilität mit einer hohen Entropie reflektiert wird.

Tabelle 27: Signifikante Korrelationen zwischen DSCA- Parametern aus BBI/ EKG- Morphologie und Morphologie-Variabilitäts-Parametern - CON

	Index DSCA	Index Morphologie-V	Korrelationskoeffizient
SIIamp	sJSD31_-90_-80	Forbword	0,68
Pdur	S111_100_90	Shannon	0,70
	S111_30_20	Shannon	0,66
TIamp	S111_30_20	renyi2	0,66
	S111_30_20	renyi4	0,66
	S111_30_20	HF	0,66

Dieser Zusammenhang lässt sich auch bei der Betrachtung der Ergebnisse der Blutdruckmorphologie feststellen. Hier traten die höchsten Korrelationswerte auf (Tabelle 28). Zusätzlich zu der bereits erwähnten Beziehung der Spalte111 kommen hier ebenfalls Korrelationen zwischen der Spalte110 und verschiedenen Entropiemaßen zum Tragen, die sich aber höchstwahrscheinlich ebenso durch hohe Signalvariabilitäten begründen lassen.

Tabelle 28: Signifikante Korrelationen zwischen DSCA- Parametern aus BBI/ Blutdruckkurven-Morphologie und Morphologie-Variabilitäts-Parametern - CON

	Index DSCA	Index Morphologie-V	Korrelationskoeffizient
t3	sJSD35_-20_-10	wpsum13	0,82
	sJSD35_-20_-10	cvNN	0,80
t4	Spalte111_-20_-10	Shannon	0,85
	Spalte111_-70_-60	Shannon	0,82
	Spalte111_40_30	Shannon	0,81
t1	Spalte110_100_90	FWRenyi025	0,85
	Spalte110_100_90	renyi4	0,84
	Spalte110_100_90	Shannon	0,84
t1	sJSD16_min	renyi025	-0,82
	sJSD16_min	Shannon	-0,82
	sJSD40_min	FWRenyi025	-0,81
t4	sJSD24_max	Shannon	0,86
	sJSD24_max	renyi2	0,82
	sJSD64_max	Shannon	0,82
t3	sJSD35_mean	wpsum13	0,83

4.3.5 Zusammenfassung und Diskussion

Mit der DSCA konnte eine Methode zur Interaktionsanalyse zweier Zeitreihen auf Basis der Symbolisierung entwickelt und validiert werden. Hierbei ist das Verfahren in der Lage, Unterschiede sowohl der Kopplungsstärke als auch der

Kopplungsrichtung zu erkennen. Im Gegensatz zu etablierten Verfahren, die auf dem Symbolisationsansatz basieren, wie beispielsweise die JSD [5] oder die Symbolic Coupling Traces [67] ermöglicht es die DSCA, nicht nur kurzfristige Interaktionen zu betrachten, sondern durch die Erzeugung von Verzögerungen zwischen zwei Signalen, auch die längeren zeitlichen Beeinflussungen der Signale zueinander zu analysieren. Hierzu kann vom Anwender, in Abhängigkeit von der Fragestellung, der zu untersuchende Verzögerungsbereich und die Einteilung dieses Bereiches in Segmente, in denen die Informationen zusammengefasst werden, festgelegt werden. Das Verfahren der DSCA beruht auf der Ermittlung sogenannter slope-Kurven aus den vielfältigen Parameter aus insgesamt vier möglichen Parameterkategorien extrahiert werden können.

Anhand von simulierten Signalen mit verschiedenen Kopplungseigenschaften konnte die Eignung der DSCA zur Analyse dieser Charakteristiken validiert werden. Hier zeigte sich, dass in allen vier Parameterkategorien signifikante DSCA-Parameter zur Unterscheidung zwischen den Signalgruppen ohne Kopplung und den Signalgruppen mit verschiedenen Kopplungsstärken der Originalsignale zu finden sind. Vor allem die Parameterkategorien *slopes* und *rows/columns* beinhalten die höchste Anzahl an signifikanten Parametern. Des Weiteren konnte bewiesen werden, dass die DSCA-Parametern nicht nur die Signale ohne Kopplung von den Signalen mit leichter, mittlerer und starker Kopplung trennen, sondern auch die Kopplungsstärken untereinander. Außerdem zeigte sich, dass je höher der Kopplungsgrad zwischen den Signalen ist, die durchschnittlichen Beträge der slope-Parameter für alle Worttypen (JSD1 bis JSD64) steigen.

Ein weiterer Schritt zur Validierung des Verfahrens, die Surrogatanalyse der simulierten Daten, erbrachte die erwarteten Differenzen zwischen den Signifikanzen der Originaldaten und der Surrogatdaten. Die größten Unterschiede sind bei den Parameterkategorien der *slopes* und *ratios* zu beobachten, woraus sich schließen lässt, dass mit diesen Parametern tatsächlich Kopplungseigenschaften quantifiziert werden. Hingegen deuten die Ergebnisse der Parameterkategorien *rows/columns* und *curve features* darauf hin, dass diese Parameterkategorien sich nicht ausschließlich auf Interaktionseigenschaften zwischen den Signalen zurückführen lassen, sondern möglicherweise univariate Charakteristika dieser Signale beschreiben. Dies ist nachvollziehbar, wenn man bedenkt, dass es sich hierbei um Parameter handelt, die verallgemeinerte quantitative Merkmale der *slope*- und *ratio*-Kurven darstellen. Besonders die Zusammenfassung der Zeilen- bzw. Spaltenwahrscheinlichkeiten der JSD-Matrix in der Parameterkategorie *rows/columns* basiert auf der jeweiligen Symbolfolge nur eines Signals und fasst alle damit verbundenen Änderungen des anderen Signals lediglich als Summe zusammen. Dadurch werden Interaktionsmuster nicht mehr differenziert betrachtet, was sich in der Surrogat-Analyse deutlich widerspiegelt.

Eine Analyse der Robustheit des Verfahrens gegenüber weißem Rauschen belegte einen deutlichen negativen Zusammenhang zwischen der Stärke der Rauschamplitude und der Anzahl der signifikanten Parameter für alle Parameterkategorien. Dennoch können auch bei einer 10% Rauschamplitude in signifikante Unterschiede zwischen allen Kopplungsstärken erkannt werden, so

dass von einer relativen Robustheit der DSCA-Parameter ausgegangen werden kann.

In einem nächsten Schritt wurde die DSCA angewandt, um die möglicherweise stattfindenden Veränderungen der Interaktion der EKG-Parameter mit der Herzfrequenz bei schizophrenen Patienten zu untersuchen. Hierbei konnte eine sehr gute Klassifikation zwischen Kontrollen und schizophrenen Patienten mit einem AUC-Wert $>0,85$ anhand der Interaktionen der Herzfrequenz mit der P-Welle und der S-Zacke erreicht werden. Insbesondere die Morphologie der P-Welle ist sehr gut geeignet, wobei die DSCA-Parameter eine Veränderung der kurz- und mittelfristigen Regulationsprozesse darstellten. Die signifikant veränderten Indices spiegeln die eingeschränkte Variabilität der Amplitude und die verstärkten Fluktuationen der Dauer der P-Welle in Zusammenhang mit der verminderten HRV wider.

Die Untersuchung der Morphologie der Blutdruckkurve in Abhängigkeit von der Herzfrequenz mittels der DSCA erreicht ebenfalls sehr hohe AUC-Werte $>0,9$ für die Klassifikation zwischen Kontrollen und Patienten. Hierbei sind insbesondere die Ergebnisse für die Amplituden $amp1$ und $amp2$, sowie die Flächen $a1$ bis $a3$ und die Intervalle $t3$ und $t4$ von Bedeutung, die vor allem den vorderen Teil der Kurve und somit die Anspannungs- und Austreibungsphase reflektieren. Dies könnte wiederum mit einer verminderten Compliance der Arterien assoziiert sein.

Die zeitliche Auflösung der DSCA-Parameter ist abhängig von der gewählten Segmentlänge. In der vorgestellten Analyse wurde eine maximale Verzögerung von 100 BBI mit einer Segmentlänge von 10 BBI festgelegt. Um eine Verbesserung bzw. Verschlechterung der Ergebnisse durch eine geringere oder höhere Segmentlänge zu untersuchen, wurden die Klassifizierungsanalysen mit einer Segmentlänge von 5 und 20 BBI wiederholt. Tendenziell führte dies nur zu geringen Abweichungen der Ergebnisse. Des Weiteren wurde untersucht, ob die Gruppenunterschiede tatsächlich aus Interaktionsänderungen resultieren und nicht ausschließlich auf veränderten Herzfrequenzen beruhen. Dazu wurden die Analysen erneut mit BBI angepassten Gruppen durchgeführt. Auch hier ergaben sich nur geringfügige Abweichungen von den Ergebnissen der Gesamtgruppen, so dass hier tatsächlich veränderte Interaktionsmuster mittels der DSCA-Parameter quantifiziert wurden.

Dies wurde zusätzlich durch weitere Surrogatanalysen anhand der Patientendaten der PI-Amplitude bestätigt. Auch hier zeigten insbesondere die Parameterkategorien *slopes* und *ratios* ihre Fähigkeit zur Erfassung von Kopplungseigenschaften. Diese Eigenschaften können sowohl lineare und nichtlineare Kopplungen zwischen den Zeitreihen betreffen. Bei der Analyse der Unterschiede zwischen Gesunden und Patienten mit Schizophrenie zeigten vorrangig nichtlineare Eigenschaften signifikante Veränderungen.

Abschließend konnte mittels Korrelationsanalysen mit traditionellen HRV-Parametern gezeigt werden, dass vor allem die DSCA-Parameter aus dem EKG relativ unabhängig gegenüber der Herzfrequenz sind. Die Korrelationen sind bei morphologischen Eigenschaften der Blutdruckkurve etwas stärker ausgeprägt. Die Korrelation mit Variabilitätsparametern der morphologischen Zeitreihen

ergab, dass hohe Entropiewerte der Morphologie, also erhöhte Variabilitäten, in einigen Fällen mit erhöhten DSCA-Parametern einhergehen. Auch hier sind die Zusammenhänge der Blutdruckkurven-Parameter stärker als die der EKG-Parameter. Betrachtet man aber die Gesamtheit der möglichen Korrelationen, sind diese Zusammenhänge eher als sehr eingeschränkt zu bewerten. Daraus lässt sich schließen, dass die DSCA autarke Informationen gegenüber der univariaten Analyse der Herzfrequenz und der Morphologie bereitstellt und als zusätzliche Methode zur Analyse derselben herangezogen werden kann.

Eine wichtige Limitation der DSCA ist die hohe Anzahl an extrahierten Indices. Daraus ergibt sich ein Problem bezüglich des multiplen Testens. Diesem kann jedoch durch Senkung des Signifikanzlevels entgegengewirkt werden. Außerdem kann die Anzahl der Parameter durch eine optimale Vorauswahl des gewählten Verzögerungsbereichs sowie der gewählten Parameterkategorie deutlich verringert werden. Eine Vorselektion durch beispielsweise einfache Kreuzkorrelationen wäre hier denkbar. Im Rahmen dieser Arbeit sollten aber möglichst alle Möglichkeiten dieses Verfahrens getestet und ausgewertet werden. Somit wurde eine Einschränkung der Parameter hier nicht durchgeführt.

4.4 Neue Methodik zur erweiterten Interaktionsanalyse morphologischer und rhythmischer Parameter kardiovaskulärer Zeitreihen – Morphologic Turbulence

4.4.1 Einleitung

Zur Beschreibung des Anpassungsverhaltens der BBI-Intervall-Zeitreihe nach dem Auftreten einer Extrasystole wurde im Jahr 1999 erstmalig die sogenannte Heart Rate Turbulence (HRT) Analyse vorgestellt [138]. Die HRT wird als die physiologische, biphasische Reaktion des Sinusknotens auf ventrikuläre Extrasystolen verstanden und besteht aus einer kurzen Beschleunigung und einer anschließenden Verlangsamung der Herzfrequenz nach dem Auftreten der Extrasystole. Dieses charakteristische Muster lässt sich mit den zwei Parametern Turbulence Onset und Turbulence Slope quantifizieren. Schmidt et al. [138] konnten mit ihrer ersten Untersuchung belegen, dass das Fehlen einer HRT zur Risikostratifizierung von Patienten nach einem Myokardinfarkt geeignet ist. Seitdem wurde das Potential der HRT-Analyse im Rahmen verschiedener retrospektiven und prospektiven Studien an zahlreichen Patienten nachgewiesen [139].

Im Rahmen dieser Promotion wurde in Anlehnung an die HRT ein neuer Algorithmus zur Interaktionsanalyse morphologischer und rhythmischer Parameter entwickelt, die sogenannte Morphologic Turbulence (MorphT). Diese untersucht das Verhalten der morphologischen Zeitreihen in der Umgebung von plötzlichen Schwankungen der Herzfrequenz, um festzustellen, ob eine Beeinflussung der Morphologie durch die Veränderung auftritt.

4.4.2 Methode

Zunächst werden in der BBI-Intervall-Zeitreihe alle entsprechenden Anstiege und Abfälle mit einem bestimmten Schwellwert α detektiert. Anschließend werden in der Zeitreihe des morphologischen Parameters an diesen Stellen die Parameter M_dev (*dev-deviation*) in Anlehnung an T-Onset und M_slope in Anlehnung an T-Slope berechnet. Für die MorphT, beispielsweise der Zeitreihe des QTc-Intervalls, berechnet sich der Parameter M_dev dabei aus der Abweichung der letzten n Schläge vor der Schwankung zu den ersten n Schlägen nach der Schwankung nach der Formel:

$$M_dev = \frac{mean(QTc)_{post} - mean(QTc)_{pre}}{mean(QTc)_{pre}} * 100$$

mit

$mean(PIAmp)_{pre}$: Mittelwert der QTc-Intervalle der Ableitung der letzten n Schläge vor BBI-Änderung

$mean(PIAmp)_{post}$: Mittelwert der QTc-Intervalle der Ableitung der ersten n Schläge nach BBI-Änderung

Gl. 33

Der Parameter M_slope ergibt sich aus dem Anstieg der Regressionsgeraden durch die QTc-Intervalle der ersten n Schläge nach dem Anstieg bzw. Abfall der Herzfrequenz. Im Rahmen dieser Studie wurden für n die Werte 2, 5, 10 für den Parameter M_dev und 3, 5, 10 und 30 für den Parameter M_slope untersucht.

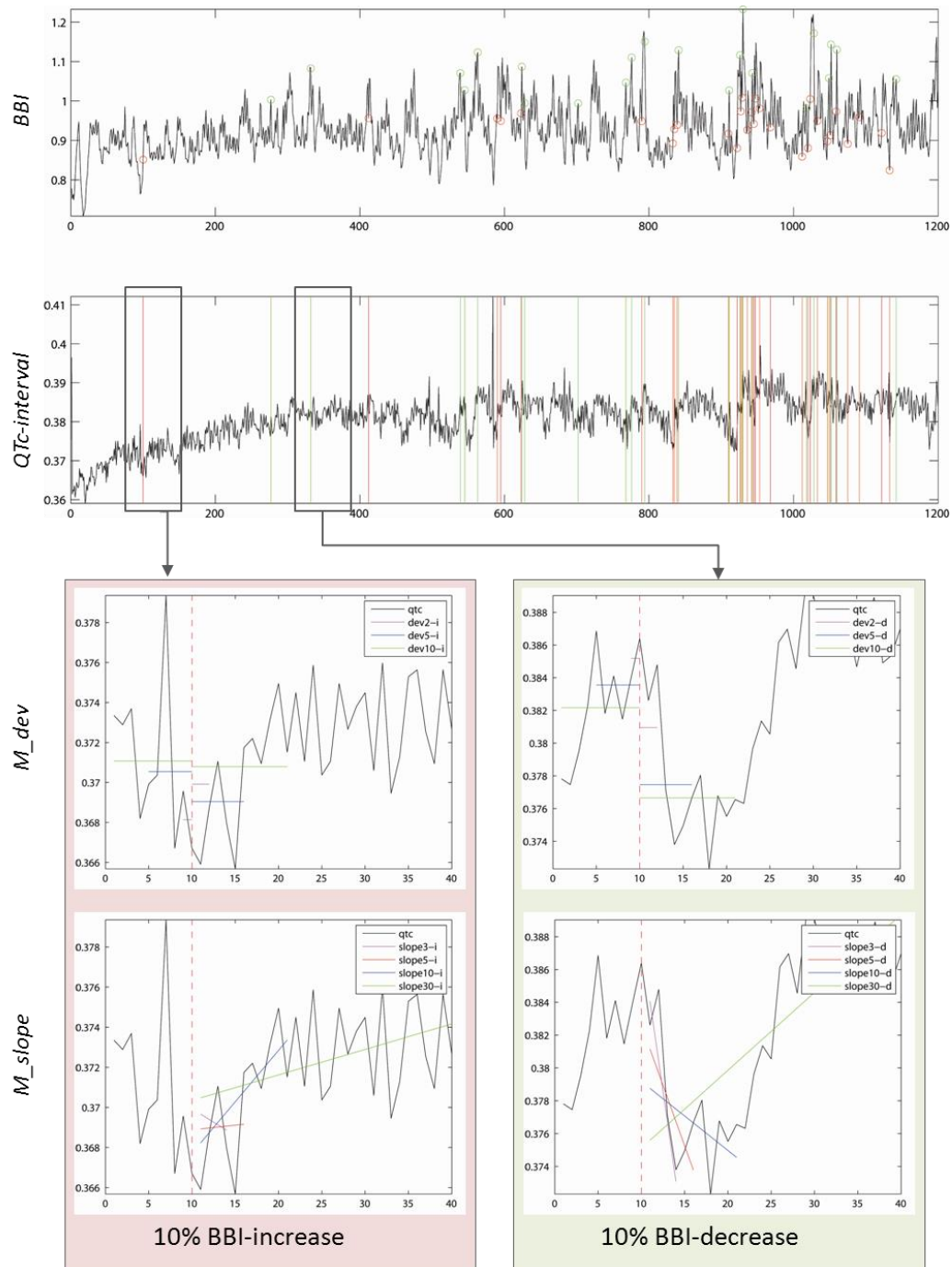


Abb. 25: Berechnung der Parameter $M_deviation$ und M_slope , oben: Tachogramm mit detektierten BBI-Änderungen (rot: increase, grün: decrease), Mitte: korrespondierende QTc-Intervalle; unten: Ermittlung der Parameter M_dev und M_slope für jeweils ein QTc-Intervall.

Für jeden Datensatz werden diese Parameter an jeder detektierten BBI-Schwankung berechnet und anschließend gemittelt.

4.4.3 Ergebnisse

Die Anwendung der MorphT auf die bereits vorgestellten Daten von Gesunden und Patienten mit Schizophrenie erbrachte signifikante Veränderungen der MorpT-Parameter in der Patientengruppe im Bereich der morphologischen EKG-Parameter. Folgende Tabelle 29 zeigt die jeweiligen hochsignifikanten univariaten Parameter ($p < 0,01$) für einen Schwellwert von 5% und 10%, d.h. für einen Anstieg (increase _i) oder Abfall (decrease _d) der Länge des BBI-Intervalls um 5 bzw. 10%.

Tabelle 29: Signifikanteste Parameter der Morphologic Turbulence für Parameter aus dem EKG zur Trennung zwischen CON und PAT

10% deviation BBI- BBI+1				5% deviation BBI- BBI+1		
ECG	Parameter	p	AUC	Parameter	p	AUC
PQDur	M_slope5_i	0,0002	0,65	M_slope5_i	0,0002	0,72
QRSDur	M_slope30_d	0,0002	0,68			
QTcDur				M_slope30_d	7,57E-07	0,83
				M_slope30_i	0,0003	0,74
PIIAmp	M_slope30_d	0,0008	0,72			
RIIAmp	M_slope30_d	0,0001	0,76			
	M_slope30_i	0,0001	0,72			
RIIAmp	M_slope30_d	0,0004	0,75			
SIIAmp	M_slope30_i	2,85E-06	0,80			
SIIAmp				M_dev10_d	0,0002	0,78
STIIAmp	M_slope30_d	0,0001	0,73			
TIIAmp	M_slope30_d	0,0007	0,73			
TIIAmp	M_slope30_d	0,0004	0,65			

Der größte Unterschied zwischen Gesunden und schizophrenen Patienten findet sich demnach mit dem Parameter *M_slope30_d* im Verhalten der QTc-Zeitreihe bei einem Abfall der BBI-Intervall-Länge um mindestens 5% mit einem AUC-Wert von 0,83. Aber auch die Amplitude der S-Zacke in der I. und II. Ableitung weist starke Differenzen zwischen den Gruppen auf, gekennzeichnet durch die Parameter *M_slope30_i* und *M_dev10_d*. Des Weiteren ist das Einschwingen der R-Amplitude in beiden Ableitungen nach einer Herzfrequenzänderung bei Schizophrenie verändert. Dies spiegelt sich in den Parametern *M_slope30_d* und *M_slope30_i* wider.

Die signifikanten Parameter jeder morphologischen Zeitreihe wurden in Parametersets aus 2 bzw. 3 Parametern zusammengefasst und einer multivariaten linearen Diskriminanzanalyse unterzogen. Tabelle 30 zeigt die jeweils besten Parametersets bezüglich der größten AUC-Werte.

Tabelle 30: Beste Parametersets der Morphologic Turbulence aus EKG-Morphologie mit 2 bzw. 3 Parametern zur Trennung zwischen CON und PAT

10% deviation BBI - BBI +1			5% deviation BBI- BBI+1		
ECG	Parameter	AUC	Parameter	AUC	
PQDur	M_slope5_i, M_slope30_i, M_slope3_i	0,76			
QTcDur	M_slope30_d, M_slope30_i	0,77	M_slope30_d, M_slope30_i	0,88	
RIAmp	M_slope30_d, M_slope30_i	0,78	M_slope30_i, M_dev5_i, M_dev2_d	0,79	
RIIAmp	M_slope30_d	0,75			
SIamp	M_slope30_d, M_slope30_i	0,90	M_dev10_d, M_slope30_d, M_slope30_i	0,76	
SIIamp	M_slope30_d, M_dev5_i, M_slope3_i	0,83			
TIamp	M_slope30_d, M_slope30_i	0,75	M_slope30_d, M_slope5_d, M_dev2_d	0,76	
TIIamp	M_dev2_d, M_slope10_i, M_slope10_i	0,81			

Die beste Klassifizierung zwischen CON und PAT erfolgt demnach an der Amplitude der S-Zacke in der I. Ableitung mit einem Schwellwert von 10% mittels der Kombination der Parameter *M_slope30_i* und *M_slope30_d*. Diese Kombination erreicht eine Sensitivität von 76,6% und eine Spezifität von 89,7%. Die Boxplots der beiden Parameter sowie die zugehörige ROC-Kurve der Diskriminanzfunktion beider Parameter sind in Abbildung 26 dargestellt.

Des Weiteren wurde eine sehr hohe Klassifizierung zwischen CON und PAT durch die Anwendung der MorphT auf die Zeitreihe der QTc-Dauer erreicht. Der höchste AUC-Wert wird hier ebenfalls durch die Kombination der beiden Parameter *M_slope30_i* und *M_slope30_d* bei einem Schwellwert von 5% erzielt. Die zugehörige Klassifizierung ergibt eine Sensitivität von 79,4% sowie eine Spezifität von 87,2% (Abbildung 27).

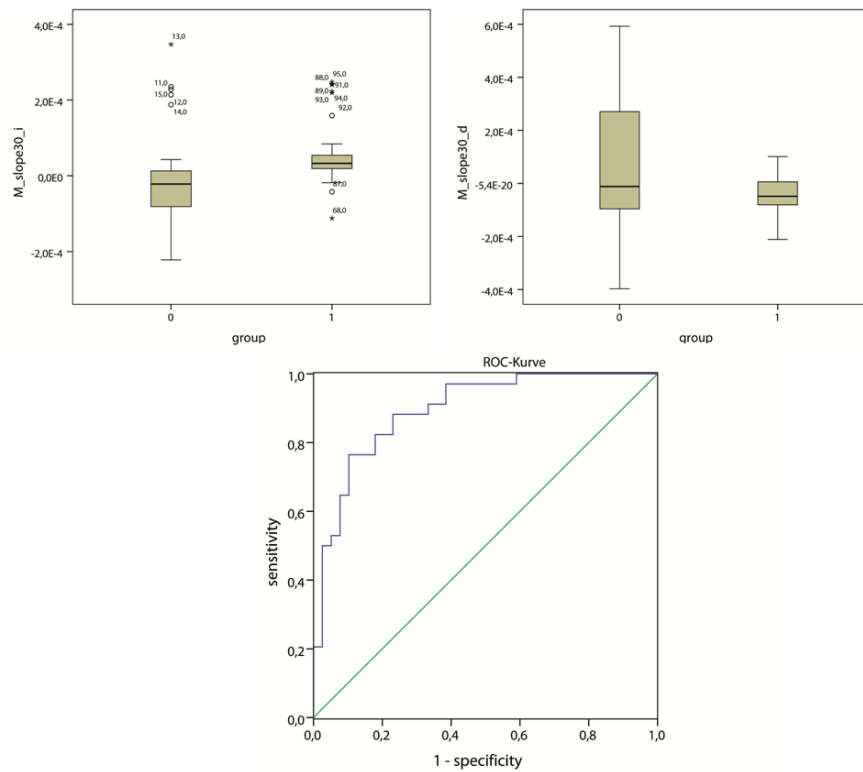


Abb. 26: Boxplots der Parameter $M_slope30_i$ und $M_slope30_d$ aus der S-Zacken-Amplitude; resultierende ROC-Kurve des Parametersets zur Trennung von CON (Gruppe 0) und PAT (Gruppe 1).

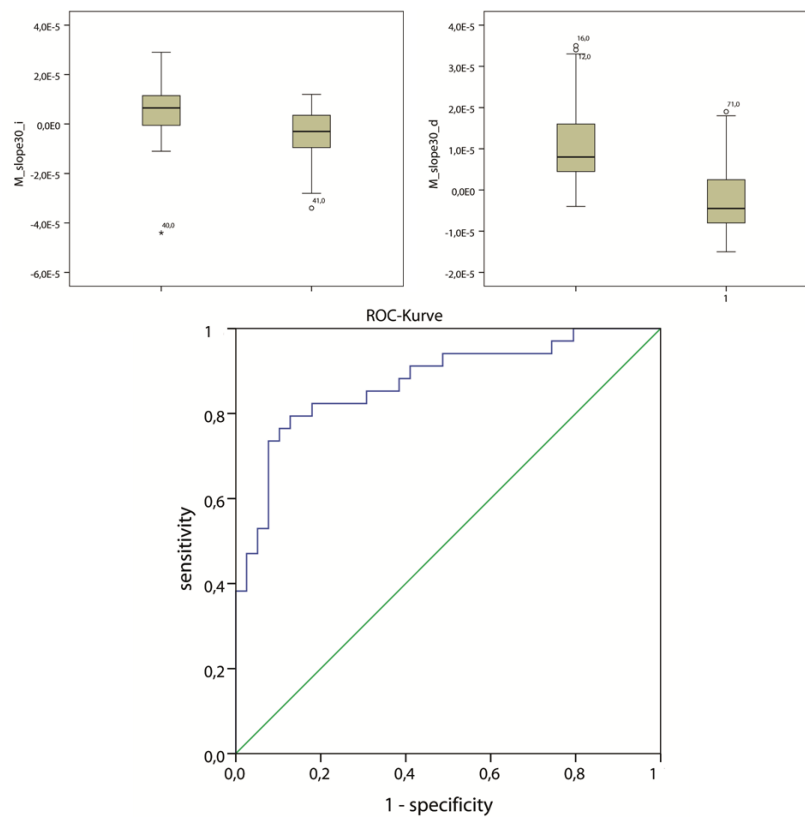


Abb. 27: Boxplots der Parameter $M_slope30_i$ und $M_slope30_d$ aus dem QTc-Intervall; resultierende ROC-Kurve des Parametersets zur Trennung von CON (Gruppe 0) und PAT (Gruppe 1).

Die MorphT wurde ebenfalls auf die morphologischen Parameter aus der Blutdruckkurve angewandt. Auch hierbei ergaben sich hochsignifikante Unterschiede zwischen Gesunden und Patienten mit Schizophrenie (Tabelle 31).

Tabelle 31: Signifikanteste Parameter der Morphologic Turbulence für Parameter aus der Blutdruckkurve zur Trennung zwischen CON und PAT

10% deviation BBI-BBI+1				5% deviation BBI- BBI+1		
BP	parameter	p	AUC	Parameter	p	AUC
amp2				M_slope30_d	0,0003	0,77
dia_amp				M_slope30_d	0,0003	0,76
MSA				M_slope30_d	3,30E-08	0,90
				M_slope30_i	5,58E-07	0,87
SSA				M_slope30_i	2,59E-05	0,81
				M_slope30_d	0,0005	0,76
SDA				M_slope30_i	0,0004	0,76
a1				M_slope30_i	2,21E-05	0,81
a4c				M_slope30_d	0,0001	0,80
a_allc	M_slope30_i	1,34E-04	0,80			
t1	M_dev5_i	0,0008	0,70			
t2c				M_slope30_d	3,68E-05	0,80
t3				M_dev5_i	0,0004	0,76
				M_dev10_i	0,0007	0,75

Im Gegensatz zu den morphologischen EKG-Parametern zeigen sich Unterschiede zwischen beiden Gruppen in der Blutdruckkurve vorrangig bei BBI-Intervall-Schwankungen von 5%. Insbesondere der Anstieg MSA weist sehr hohe AUC-Werte bereits für die univariaten Parameter *M_slope30_d* und *M_slope30_i* von ca. 0,9 auf. Die besten multivariaten Ergebnisse aus 2 bzw. 3 Parametern sind in Tabelle 32 dargestellt.

Auch bei der multivariaten Analyse erzielt der Anstieg MSA die besten Klassifizierungsergebnisse. Hierzu wurden die Parameter *M_slope30_d* und *M_slope30_i* in einer Diskriminanzfunktion kombiniert. Diese erzielt eine Sensitivität von 88,5% sowie eine Spezifität von 86,6%. Ein ebenfalls sehr gutes Ergebnis erzielt der Anstieg bzw. Abfall SDA bei einer BBI-Intervall-Änderung von 10%. Das Parameterset aus den drei Parametern *M_slope30_d*, *M_slope5_d* und *M_dev10_d* erreicht eine Sensitivität von 84,2% und eine Spezifität von 81,2%.

Tabelle 32: Beste Parametersets der Morphologic Turbulence aus Blutdruckkurven-Morphologie mit 2 bzw. 3 Parametern zur Trennung zwischen CON und PAT

10% deviation BBI - BBI+1			5% deviation BBI- BBI+1	
BP	parameter	AUC	Parameter	AUC
amp2	M_dev5_d,	0,80	M_dev2_d,	0,82
	M_slope30_d,		M_slope30_i,	
	M_dev10_d		M_slope30_d	
amp3			M_slope30_d,	0,77
			M_slope30_i,	
			M_dev10_d	
dia_am			M_dev5_d,	0,80
p			M_slope30_d,	
			M_slope3_i	
MSA	M_slope10_d,	0,77	M_slope30_d,	0,93
	M_slope30_d,		M_slope30_i	
	M_slope30_d			
SSA			M_slope30_d,	0,81
			M_slope30_i	
SDA	M_slope30_d,	0,88		
	M_slope5_d,			
	M_dev10_d			
a1			M_dev10_i,	0,81
			M_slope30_i	
a2			M_dev10_i,	0,81
			M_dev10_i,	
			M_dev5_i	
a4c	M_slope30_d,	0,82	M_slope3_d,	0,85
	M_slope30_i		M_slope30_d,	
			M_slope5_d	
a_allc	M_slope30_i	0,80		
t1	M_slope30_i,	0,88	M_slope5_d,	0,76
	M_slope3_i,		M_slope30_d	
	M_dev5_i			
t2c			M_slope10_i,	0,81
			M_slope30_d,	
			M_slope3_d	
t3			M_dev2_i,	0,77
			M_dev5_i,	
			M_dev10_i	

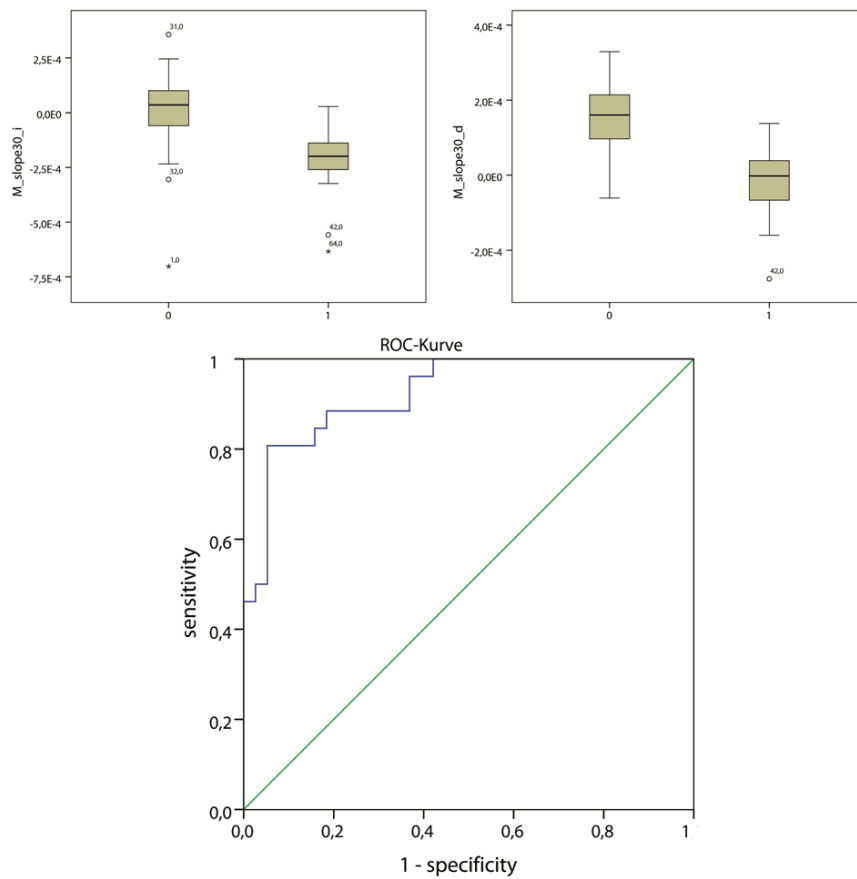


Abb. 28: Boxplots der Parameter $M_slope30_i$ und $M_slope30_d$ aus dem Anstieg MSA; resultierende ROC-Kurve des Parametersets zur Trennung von CON (Gruppe 0) und PAT (Gruppe 1).

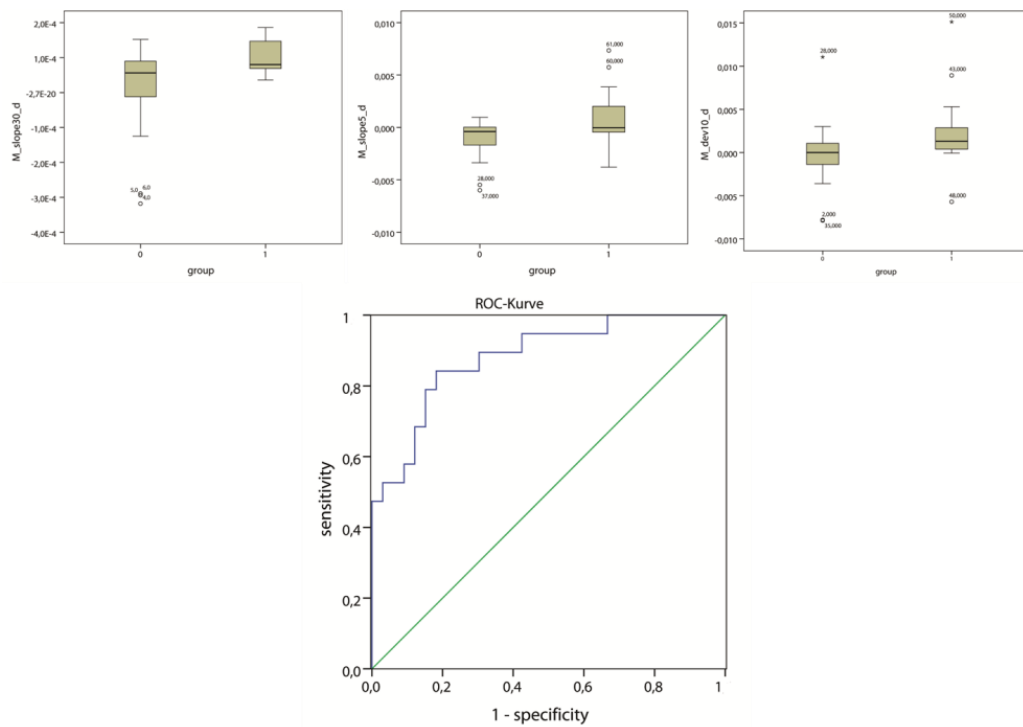


Abb. 29: Boxplots der Parameter $M_slope30_d$, M_slope5_d und M_dev10_d aus dem Anstieg SDA; resultierende ROC-Kurve des Parametersets zur Trennung von CON (Gruppe 0) und PAT (Gruppe 1).

4.4.4 Zusammenfassung und Diskussion

Die MorphT analysiert das kurzzeitige Verhalten der morphologischen EKG- und Blutdruckkurven-Parameter bei spontanen Änderungen der Herzfrequenz. Die Ergebnisse zeigen zunächst, dass Unterschiede zwischen CON und PAT bei morphologischen EKG-Parametern vorrangig bei BBI-Änderungen von 10%, hingegen bei Blutdruckkurven-Parametern schon bei BBI-Änderungen von 5% auftreten. Somit scheint die Blutdruckkurvenform sensibler auf Schwankungen der Herzfrequenz zu reagieren als das EKG. Am häufigsten waren die Parameter $M_slope30_i$ und $M_slope30_d$ in der Patientengruppe verändert. Diese spiegeln eher das „späte“ kurzfristige Regulationsverhalten wider. Bei der S-Zacke findet sich eine Erhöhung des Parameters $M_slope30_i$, also eine schnellere Rückführung auf das Ausgangslevel in der PAT-Gruppe nach einem BBI-Anstieg, während der Parameter $M_slope30_d$ verringert ist und somit nach einem BBI-Abfall die S-Amplitude nur langsam wieder ansteigt. Eine signifikante Erhöhung der S-Zacke sowie eine Verringerung der Variabilität der S-Zacken-Amplitude in PAT konnten bereits in der univariaten Analyse (Kapitel 4.1) nachgewiesen werden. Die DSCA zeigte ebenfalls eine stark veränderte Interaktion zwischen S-Zacken-Amplitude und Herzfrequenz. Die Analyse der MorphT ergänzt nun diese Ergebnisse im Bereich der Betrachtung der lokalen Schwankungen. Die Parameter $M_slope30_i$ und $M_slope30_d$ zeigten auch eine signifikante Veränderung bei der Analyse des QTc-Intervalls. Hier befinden sich die Werte der Anstiege in der PAT-Gruppe im negativen Bereich, d.h. das QTc-Intervall wird zunächst länger nach einer BBI-Änderung, während in der CON-Gruppe nur sehr geringfügige Schwankungen entstehen. Der Blutdruck weist die größten Unterschiede im mittleren Anstieg der Systole auf, auch hier kommt es in der PAT-Gruppe zu einer verzögerten Reaktion auf die BBI-Änderung.

Im Gegensatz zur HRT untersucht die MorphT nicht den Zusammenhang der Morphologie mit dem Auftreten von ventrikulären Extrasystolen. Hierzu gibt es bereits erste Ansätze im Bereich der T-Wellen-Analyse [140]. Stattdessen analysiert sie kurzfristige Schwankungen der Morphologie in Folge einer spontanen Änderung der Herzfrequenz. Ein wesentlicher Nachteil der Methode besteht in dem notwendigen Auftreten von BBI-Schwankungen einer bestimmten Größe. Dies ist insbesondere bei einer eingeschränkten HRV, wie sie bei einigen Patientengruppen auftritt, schwierig.

Abschließend lässt sich feststellen, dass dieses Verfahren in der Lage ist, signifikante Unterschiede in der Interaktion von Herzfrequenz und morphologischen EKG-Parametern sowie Blutdruckkurven-Parametern zwischen der Kontrollgruppe und schizophrenen Patienten zu finden. Somit kann es als zusätzliche Methode zur Beschreibung der Interaktion zwischen morphologischen und rhythmischen Zeitreihen, insbesondere zur Beschreibung des kurzfristigen Regulationsverhaltens der morphologischen Charakteristika nach einer spontanen Rhythmusänderung angewendet werden kann.

5. Analyse der Interaktion morphologischer und rhythmischer Parameter aus kardiovaskulären Zeitreihen zur Vorhersage von Vorhofflimmer-Rezidiven nach Kardioversion

5.1 Studienbeschreibung

5.1.1 Vorhofflimmern

Vorhofflimmern (VHF) bezeichnet eine supra-ventrikuläre Arrhythmie, die gekennzeichnet ist durch eine unkoordinierte Vorhof-Erregung und daraus resultierend einer Entartung der mechanischen Funktion der Vorhöfe. Heutzutage ist VHF die häufigste Herzrhythmusstörung in der klinischen Praxis und verantwortlich für ca. ein Drittel aller Krankenhausaufenthalte aufgrund von Herzrhythmusstörungen. Die Prävalenz ist stark altersabhängig und reicht von 0,4-10% [141]. Statistiken gehen von 2,3 Millionen Betroffenen in Nordamerika und ca. 6 Millionen in der EU aus [13]. Durch VHF erhöht sich das Risiko eines ischämischen Schlaganfalls um das 5fache [142], das Mortalitätsrisiko um das 1,5fache [143].

Neben der medikamentösen Therapie gilt die elektrische Kardioversion als eine Behandlungsmöglichkeit. Hierbei wird unter Narkose durch einen kurzen elektrischen Impuls ein normaler Sinusrhythmus wiederhergestellt. Dieses Verfahren hat allerdings eine sehr hohe Rezidivrate, man geht von einer Rückfallquote von bis zu 60% aus [144]. Die Rolle der kardiovaskulären Regulation bei der Entwicklung von VHF und rezidivierendem VHF ist noch nicht vollständig geklärt. Einige Studien belegen einen Einfluss der autonomen Regulation auf die Rezidivneigung durch veränderte HRV-Parameter. Beispielsweise konnten mit Kurzzeit-Indices aus dem Frequenzbereich Patienten mit einem hohen Rezidivrisiko identifiziert werden [14, 145]. Auch mit Langzeit-HRV-Analysen konnten bereits potentielle Prädiktoren gefunden werden [15, 146, 147]. Die Ergebnisse dieser Studien sind jedoch häufig heterogen und hinsichtlich ihrer Klassifizierungsergebnisse nur teilweise zufriedenstellend. Dabei ist auffällig, dass alle bisherigen Studien lediglich den Verlauf der Herzfrequenz analysieren, der Blutdruck spielte bislang keine Rolle. Somit gibt es auch keinerlei Informationen über eine möglicherweise veränderte Kopplung zwischen Herzfrequenz und Blutdruck bei einem erhöhten Rezidivrisiko. Ein wesentlicher Inhalt dieser Promotion sollte daher sein, zu untersuchen, ob es Unterschiede in der Kopplung zwischen Herzfrequenz und Blutdruck zwischen Patienten mit stabilem Sinusrhythmus und Patienten mit rezidivierendem VHF gibt. Dazu sollten etablierte und neuentwickelte Verfahren eingesetzt werden. Zusätzlich sollte die Interaktion zwischen der Herzfrequenz und verschiedenen morphologischen EKG-Parametern hinsichtlich der Erkennung eines Rezidivrisikos analysiert werden, damit für gefährdete Patienten eine möglichst frühzeitige verbesserte Nachsorge eingerichtet werden kann.

5.1.2 Daten

In die Analyse wurden Daten von 27 Patienten mit persistierendem VHF (Dauer länger als 7 Tage) eingeschlossen. Ausschlusskriterien waren Herzschrittmacherpatienten, ICD-Patienten, Patienten mit vorangegangener Ablations-Therapie und/oder Patienten mit Vorhofflattern. Alle Patienten wurden erfolgreich mit einer elektrischen Kardioversion behandelt, d.h. es lag anschließend ein stabiler Sinusrhythmus für mindesten 24h vor. Die Kardioversion wurde nach dem Standard-Protokoll durchgeführt, d.h. unter Kurzzeit-Sedierung wurde ein biphasischer R-Peak synchronisierter Impuls (Lifepak 12, Physiocontro Ltd., Redmond, WA, USA) appliziert. Über den Zeitraum von einem Jahr erfolgte ein Follow-up via Telefoninterview aller Patienten und deren Hausarzt. 12 Patienten erlitten innerhalb dieses Jahres ein Rezidiv (REZ), 15 Patienten wiesen auch nach einem Jahr noch einen stabilen Sinusrhythmus (SR) auf (Tabelle 33).

Tabelle 33: Stammdaten der in die VHF-Studie eingeschlossenen Probanden

Gruppe	Anzahl	Anzahl	MW±Std	Range
		Männlich/weiblich	Alter (in Jahren)	Alter (in Jahren)
SR	15	10/5	62,5±11,9	44-79
REZ	12	4/8	69,0±6,8	59-83

Von allen Patienten wurde unmittelbar nach der Kardioversion ein 30minütiges Ruhe-EKG (Samplefrequenz 1600Hz) sowie simultan die kontinuierliche Blutdruckkurve (Portapres, TNO Biomedical Instrumentation) aufgezeichnet. Aus diesen Daten wurden Tachogramm, Systogramm und Diastogramm extrahiert. Diese wurden anschließend manuell editiert und einer adaptiven Filterung unterzogen, um Extrasystolen, Kalibrierintervalle und weitere Artefakte zu entfernen. Aus dem EKG wurden zusätzlich die P-Wellendauer, die P-Wellen-Amplitude sowie die PQ-Dauer schlagweise bestimmt. Aus den so gewonnenen Zeitreihen wurden die Abschnitte mit der geringsten Anzahl an Fehlstellen ermittelt und diese ebenfalls adaptiv gefiltert. Aufgrund zu vieler Fehldetektionen mussten aus der Gruppe SR 3 Patienten und aus der Gruppe REZ 1 Patient ausgeschlossen werden.

5.1.3 Extrahierte Parameter

Die gewonnenen Zeitreihen (Tachogramm, Systogramm, Diastogramm) wurden einer HRV- sowie einer BPV-Analyse anhand der empfohlenen Standardparameter der Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology [38] unterzogen. In Analogie dazu wurden ebenfalls die Parameter aus der P-Wellen-Morphologie errechnet und hinsichtlich der Unterschiede zwischen SR und REZ untersucht.

Zur Untersuchung der Interaktion zwischen Herzfrequenz und Blutdruck wurden die etablierten Verfahren der JSD sowie der SPPA verwendet. Diesem wurde das neu entwickelte Verfahren der DSCA gegenübergestellt. Die Zusammenhänge zwischen Herzfrequenz und P-Wellen-Morphologie wurden anschließend ebenfalls mit dieser Methode analysiert.

5.1.4 Statistische Verfahren

Zur Analyse der Gruppenunterschiede wurde der parameterfreie Mann-Whitney-U-Test zur Untersuchung zweier unabhängiger Stichproben verwendet, da bei den extrahierten Parametern nicht von Normalverteilungen ausgegangen werden kann. Eine Bedingung für die Anwendung dieses Tests ist das Vorliegen gleicher Verteilungsformen in beiden Gruppen. Dieses wurde im Vorfeld getestet. Bei ungleicher Verteilungsform erfolgte die Berechnung der Signifikanzwerte mittels des Kolmogorov-Smirnov-Tests für zwei unabhängige Stichproben.

Die Klassifizierung der beiden Gruppen erfolgte mittels linearer Diskriminanzanalyse. Zur Beurteilung der Klassifikationsstärke eines Parameters bzw. Parametersets diente die Fläche unter der ROC-Kurve (area under curve – AUC).

5.2 Untersuchung der Herzfrequenz und des Blutdrucks zur Erkennung eines Rezidivrisikos bei VHF-Patienten

5.2.1 Ergebnisse univariater Analysen der HRV und BPV

HRV-Analyse

Die Analyse der Standard-HRV-Parameter erbrachte eine geringe Signifikanz für den Index LF/HF, dieser war in der REZ-Gruppe deutlich geringer als in der SR-Gruppe. Die mittlere Herzfrequenz war nicht verändert. (Anhang G)

BPV-Analyse

Die Analyse der Systogramme und Diastogramme mit analog der HRV abgeleiteten Standardparametern ergab keine signifikanten Unterschiede zwischen beiden Gruppen. (Anhang G)

5.2.2 Untersuchung der Interaktion zwischen Herzfrequenz und systolischem Blutdruck

Die Kopplung zwischen Herzfrequenz und systolischem Blutdruck wurde mit drei verschiedenen Methoden untersucht: 1. der bereits etablierten JSD, 2. einer erweiterten Poincaré Plot Analyse, der sogenannten Segmented Poincaré Plot Analyse, sowie 3. der bereits in Kapitel 4.3 beschriebenen neuentwickelten DSCA.

Joint Symbolic Dynamics JSD

Die JSD als nichtlineares Verfahren basiert auf dem Prinzip der Symbolisierung beider Zeitreihen und der anschließenden Auswertung der entstehenden Wortverteilungsmatrix. Die Methode ist detailliert in Kapitel 3.2 dargestellt.

Ergebnisse

Die JSD erbrachte signifikante Unterschiede in der Wortverteilungsmatrix der beiden Gruppen. Zunächst ließ sich feststellen, dass in der Gruppe SR vier dominante und 15 seltene Wörter auftraten; 45 Wörter kamen mit einer mittleren Wahrscheinlichkeit vor. In der Gruppe REZ hingegen gab es 6 dominante Wörter, 18 seltene und 6 sehr seltene Wörter. Hier befanden sich nur 34 Worttypen in einem mittleren Häufigkeitsbereich (Abb. 30).

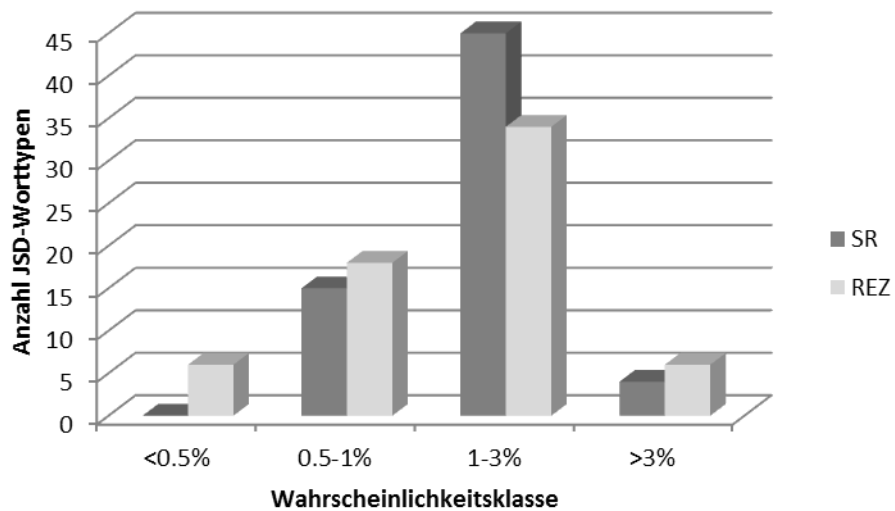


Abb. 30: Verteilung der Worthäufigkeiten für 4 Häufigkeitsklassen aus der JSD [148].

Zusätzlich wiesen einzelne Worttypen deutlich signifikante Unterschiede zwischen REZ und SR auf (Abb. 31). Die zugehörigen p-Werte, Mittelwerte und Standardabweichungen sind in Tabelle 41 dargestellt.

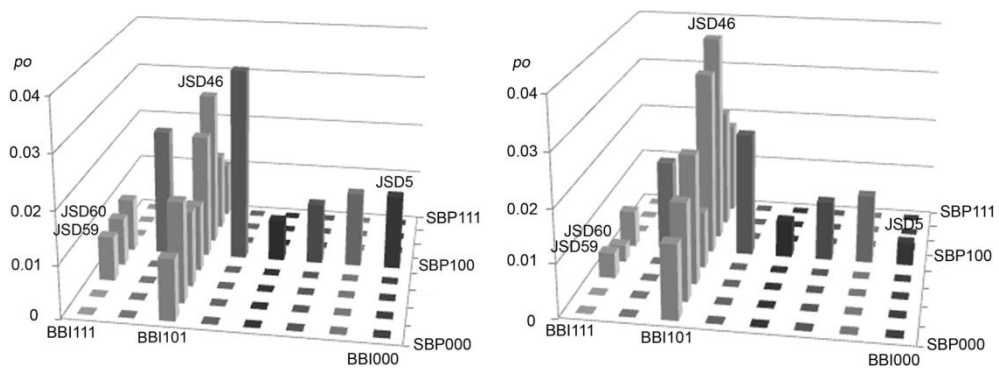


Abb. 31: Vergleich der mittleren Wortverteilungsmatrizen von SR (rechts) und REZ (links); nichtsignifikante Wörter wurden eliminiert [148].

Segmented Poincaré Plot Analysis SPPA

Die Segmented Poincaré Plot Analysis (SPPA) stellt eine Erweiterung der traditionellen Poincaré Plot Analyse (PPA) dar und kann zur Untersuchung der Interaktion zwischen zwei kardiovaskulären Zeitreihen angewandt werden [62]. Im Gegensatz zur PPA, deren Indices stark mit linearen HRV-Parametern korrelieren [61], ermöglicht die SPPA die Quantifizierung nichtlinearer Interaktionseigenschaften. Ihre Berechnung erfolgt in vier Schritten:

1. Berechnung der Indices SD1 und SD2 (Standardabweichungen der zwei zu analysierenden Zeitreihen).
2. Ermittlung der Regressionsgerade durch die Punktwolke und Berechnung des Winkels α zwischen x-Achse und Regressionsgerade (Abbildung 32a)
3. Drehung der Punktwolke um den Winkel α um deren Zentrum (Abbildung 32b)
4. Projektion eines 12x12 Gitters in die Punktwolke, ausgehend vom Zentrum; die Höhe der Rechtecke entspricht SD1, die Breite der Rechtecke SD2 (Abbildung 32c)

In jedem Rechteck des Gitters wird nun die *probability of occurrence* (po) durch Bestimmung des prozentualen Anteils der Punktwolke ermittelt. Basierend auf diesen Einzelwahrscheinlichkeiten erfolgt die Zusammenfassung relevanter Gitterabschnitte zu vier Quadranten-Auftrittswahrscheinlichkeiten:

$$\text{niedriger-mittlerer BBI: } po_{ri_left} = \sum_{j=1}^6 po_{ij}$$

$$\text{mittlerer-hoher BBI: } po_{ri_right} = \sum_{j=7}^{12} po_{ij}$$

$$\text{niedriger-mittlerer SBP: } po_{cj_top} = \sum_{i=1}^6 po_{ij}$$

$$\text{mittlerer-hoher SBP: } po_{cj_bottom} = \sum_{i=7}^{12} po_{ij}$$

Gl. 34-37

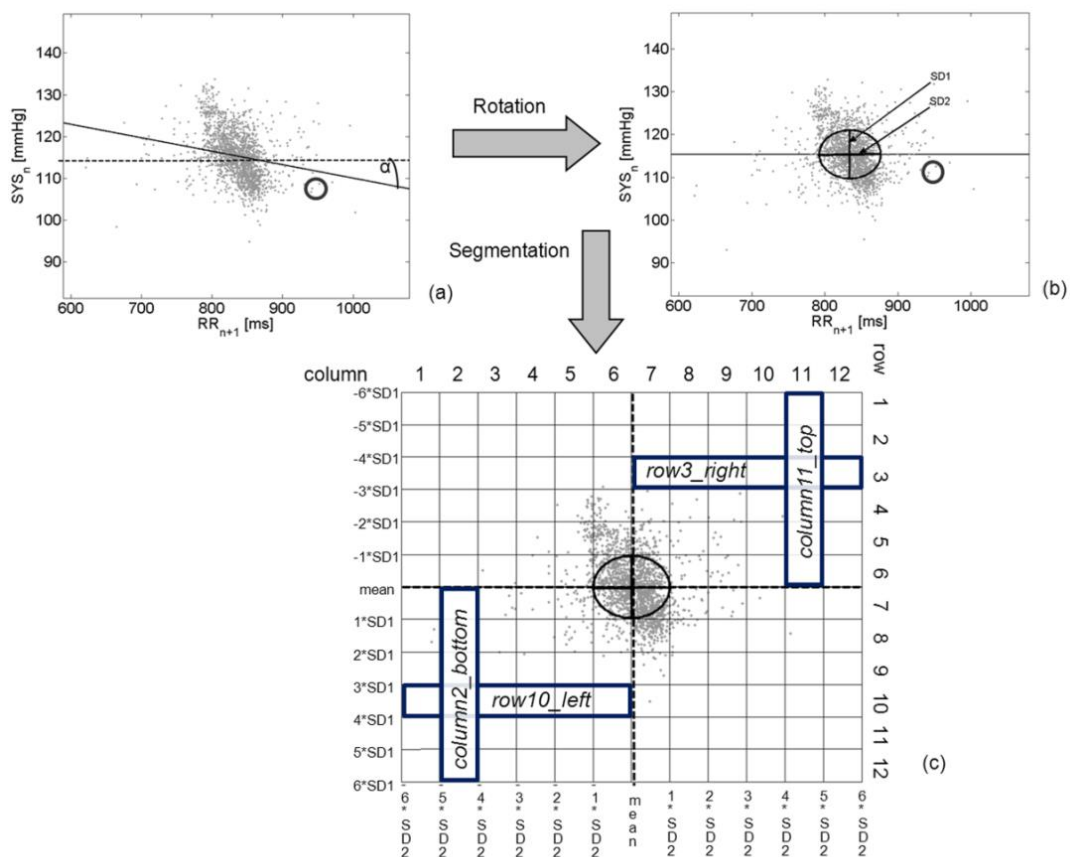


Abb. 32: Berechnung der SPPA-Parameter [148]; (a) Poincaré Plot und Berechnung des Winkels α ; (b) Rotation der Punktwolke um α , (c) Projektion des 12x12 Gitters in die Punktwolke und Extraktion der SPPA-Parameter.

Ergebnisse

Die Anwendung der SPPA ergab einen signifikanten Parameter, der die Interaktion zwischen Herzfrequenz und systolischem Blutdruck beschreibt, den Parameter *BBI/SYS-row10_left*. Dieser ist in REZ signifikant reduziert.

Directed Symbolic Coupling Analysis DSCA

Um eventuelle Informationen über die Kopplungsrichtung zwischen Herzfrequenz und systolischem Blutdruck zu extrahieren, wurde die neuentwickelte DSCA auf die Zeitreihen angewandt. Details zu dieser Methode sind in Kapitel 4.2. beschrieben. Konkret erfolgte für diese Analyse die DSCA mit einer Verschiebung von 100 Perioden und einer Segmentlänge von 10 Verschiebungen.

Ergebnisse

Die DSCA erbrachte signifikante Unterschiede zwischen den beiden Gruppen in der Parameterkategorie *slopes* (*sJSD53_20_10*, *sJSD6_-100_-90*) und *rows/columns* (*tnZ101_50_40*, *tnZ111_-40_-30*, *tnZ111_40_30*, *tnS001_80_70*). Die Parameter dieser Methode wiesen die größten AUC-Werte auf, besonders der Parameter *sJSD53_20_10* erzielte bereits einen AUC-Wert von 0,883.

Tabelle 41 zeigt die p-Werte, AUC-Werte sowie die Mittelwerte und Standardabweichungen für beide Gruppen für alle signifikanten, unkorrelierten Parameter aus den drei verschiedenen Analysemethoden.

Tabelle 34: Signifikante Parameter aus HRV, JSD, SPPA und DSCA

Parameter	p	AUC	MW SR \pm STD SR	MW REZ \pm STD REZ
BBI_LF/HF	0,025	0,76	3,9 \pm 4,6	1,2 \pm 0,5
JSD5	0,005	0,82	0,014 \pm 0,010	0,004 \pm 0,003
JSD46	0,025	0,76	0,03 \pm 0,03	0,05 \pm 0,03
JSD59	0,022	0,76	0,009 \pm 0,004	0,005 \pm 0,004
JSD60	0,002	0,85	0,009 \pm 0,006	0,003 \pm 0,003
BBI101	0,017	0,77	0,14 \pm 0,05	0,19 \pm 0,05
SP100	0,005	0,82	0,14 \pm 0,02	0,12 \pm 0,02
BBI/SYS-row10_left	0,008	0,78	0,14 \pm 0,15	0,02 \pm 0,03
sJSD53_20_10	0,001	0,88	0,019 \pm 0,012	0,004 \pm 0,007
sJSD6_-100_-90	0,002	0,84	0,004 \pm 0,011	-0,008 \pm 0,009
tnZ101_50_40	0,003	0,83	0,13 \pm 0,05	0,19 \pm 0,05
tnZ111_-40_-30	0,003	0,83	0,15 \pm 0,06	0,08 \pm 0,04
tnZ111_40_30	0,003	0,84	0,15 \pm 0,06	0,08 \pm 0,04
tnS001_80_70	0,003	0,83	0,12 \pm 0,03	0,09 \pm 0,03

5.2.3 Kombination univariater und multivariater Parameter aus Herzfrequenz und Blutdruck

Die Kombination der signifikantesten Parameter in einer linearen Diskriminanzfunktion mit maximal zwei Parametern führte zu einer deutlich verbesserten Diskriminierung zwischen beiden Gruppen. Die besten AUC-Werte erzielten die Kombination aus dem Parameter *BBI_LF/HF* aus der HRV mit dem Parameter *sJSD53_20_10* aus der DSCA sowie die Kombination aus dem Parameter *JSD5* aus der JSD mit dem Parameter *sJSD53_20_10* aus der DSCA (Tabelle 42). Die erreichten Sensitivitäten betrugen 91,7% bzw. 100%; die Spezifitäten jeweils 86,7% (Abb. 33).

Tabelle 35: AUC-Werte der jeweils besten Parameterkombination aus 2 Methoden

Methoden	Parameter	AUC
HRV+JSD	BBI_LF/HF, JSD 60	0,88
HRV+SPPA	BBI_LF/HF, BBI/SYS-row10_left	0,88
HRV+DSCA	BBI_LF/HF, sJSD53_20_10	0,96
JSD+SPPA	JSD60, BBI/SYS-row10_left	0,92
JSD+DSCA	JSD5, sJSD53_20_10	0,96
SPPA+DSCA	BBI/SYS-row10_left, sJSD53_20_10	0,94

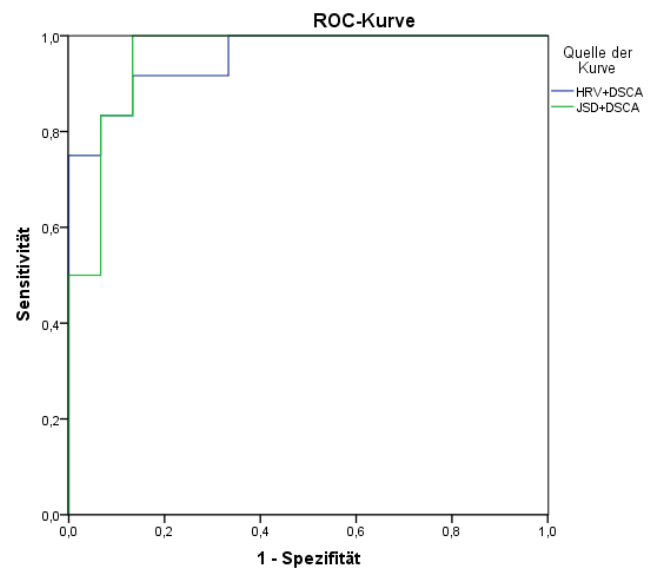


Abb. 33: Vergleich der ROC-Kurven für die beste Parameterkombination aus HRV/DSCA und JSD/DSCA.

5.3 Untersuchung weiterer morphologischer EKG-Parameter zur Klassifizierung von SR und REZ

Da sich die elektrische Aktivität der Vorhöfe in der P-Welle des EKG widerspiegelt, wurden morphologische Parameter, welche die P-Welle beschreiben, hinsichtlich ihrer Variabilität sowie ihrer Interaktion mit der Herzfrequenz untersucht. Dazu zählten die P-Dauer, die PQ-Dauer sowie die P-Amplitude.

5.3.1 Morphologische EKG-Parameter der P-Welle

Die Untersuchung der Variabilität der P-Dauer zeigte eine erhöhte VLF-Komponente der REZ-Gruppe gegenüber der SR-Gruppe. Aus der Analyse der P-Amplitude sowie der PQ-Dauer ergaben sich keine weiteren Unterschiede zwischen den Gruppen (Tabelle 36).

Tabelle 36: Indices zur Beschreibung der morphologischen Eigenschaften der P-Welle

	p	mean SR \pm std SR	mean REZ \pm std REZ
meanNN_PDur	n.s.	83,6 \pm 17,3	91,4 \pm 17,0
sdNN_PDur	n.s.	9,5 \pm 4,3	7,8 \pm 3,06
VLF/P_PDur	0,03	0,20 \pm 0,08	0,25 \pm 0,08
meanNN_PAmp	n.s.	0,11 \pm 0,05	0,12 \pm 0,05
sdNN_PAmp	n.s.	0,02 \pm 0,007	0,03 \pm 0,013
meanNN_PQDur	n.s.	169,1 \pm 28,3	170,0 \pm 28,9
sdNN_PQDur	n.s.	10,6 \pm 9,2	8,3 \pm 3,9

5.3.2 Untersuchung der Interaktion zwischen Herzfrequenz und morphologischen EKG-Parameter der P-Welle mittels DSCA

Die DSCA wurde für diese Analyse mit einer Verschiebung von bis zu maximal 100 Herzperioden und einer Segmentlänge von 10 Verschiebungen durchgeführt. In Tabelle 37 sind die signifikantesten unkorrelierten Parameter der Analyse der Interaktion zwischen Herzfrequenz und P-Amplitude, P-Dauer sowie PQ-Dauer dargestellt.

Die Analyse der P-Amplitude und P-Dauer erbrachte signifikante Unterschiede in den Parameterkategorien *slopes* und *rows/columns* während die PQ-Dauer zusätzlich einen Parameter der Rubrik *ratios* als signifikant verändert zeigte. Betroffen sind alle Verschiebungsbereiche oberhalb von 30 Verschiebungen. Auffällig sind auch hier die sehr hohen AUC-Werte, welche bereits auf ein starkes Potential zur Klassifizierung zwischen beiden Gruppen hindeuten.

Tabelle 37: Signifikante DSCA-Parameter der Interaktion P-Welle/Herzfrequenz

Index	p	AUC	MW±STD SR	MW±STD REZ
BBI/P-Amplitude				
sJSD1_100_90	0,002	0,88	-0,011±0,011	0,004±0,013
sJSD1_90_80	0,004	0,86	0,014±0,021	-0,006±0,012
sJSD11_-70_-60	0,004	0,86	-0,002±0,009	0,012±0,011
Z011_-40_-30	0,002	0,88	0,06±0,01	0,09±0,03
tnZ100_-90_-80	0,004	0,86	0,11±0,03	0,16±0,03
BBI/P-Dauer				
sJSD42_-50_-40	2,82E-04	0,95	0,013±0,009	-0,006±0,008
sJSD14_100_90	0,002	0,88	0,008±0,010	-0,010±0,011
Z100_70_60	0,003	0,87	0,05±0,01	0,08±0,02
tnZ010_-80_-70	0,003	0,86	0,12±0,03	0,17±0,03
tnZ101_100_90	0,003	0,87	0,12±0,04	0,17±0,04
BBI/PQ-Dauer				
sJSD37_-40_-30	0,003	0,86	0,005±0,008	-0,005±0,009
sJSD61_-70_-60	0,003	0,86	-0,008±0,007	0,003±0,006
tnZ010_-40_-30	0,003	0,86	0,12±0,05	0,17±0,02
wnS010_100_90	0,003	0,86	0,06±0,01	0,04±0,01
rJSD11_60_50	0,003	0,86	-0,02±0,03	0,0±0,18

Die jeweils beste Kombination von 2 Parametern in einem Parameterset erzielte folgende Klassifizierungsraten (Tabelle 38):

Tabelle 38: AUC-Werte der jeweils besten Parameterkombination

	Parameter	Fläche AUC
BBI/PAmp	sJSD1_90_80, tnZ100_-90_-80	0,99
BBI/PDur	sJSD42_-50_-40, tnZ010_-80_-70	1,00
BBI/PQDur	tnZ010_-40_-30, wnS010_100_90	0,98

Die Klassifizierung anhand der DSCA-Parameter der P-Dauer erreicht eine vollständige Trennung von 100%. Auch die aus der P-Amplitude sowie aus der PQ-Dauer extrahierten DSCA-Parameter erzielen sehr gute Klassifizierungsraten von jeweils 100% Sensitivität und 92% bzw. 83% Spezifität. Abbildung 34 zeigt die jeweiligen ROC-Kurven im Vergleich.

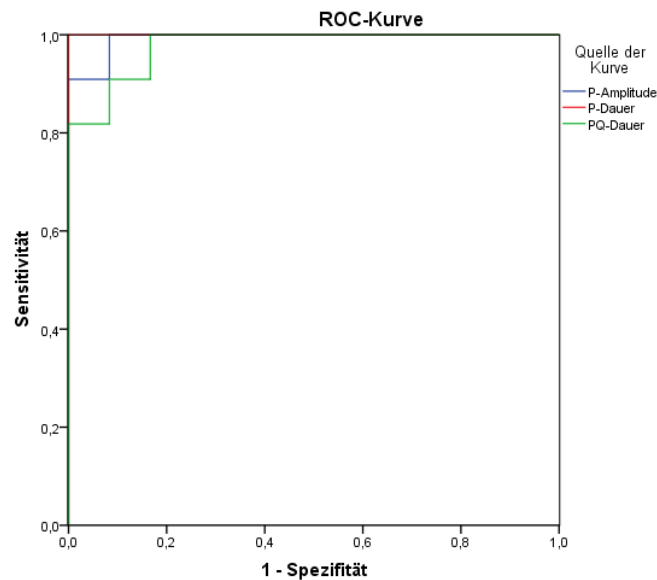


Abb. 34: Vergleich der ROC-Kurven der besten DSCA-Parameterkombination aus BBI/Pamp, BBI/PDur und BBI/PQDur.

5.4 Diskussion

Die Ergebnisse dieser Analyse zeigen deutlich, dass die Evaluierung der autonomen Regulation ein potentes Verfahren zur Prädiktion eines Vorhofflimmer-Rezidivs darstellt. Hierzu sind sowohl lineare HRV-Analysemethoden als auch nichtlineare Methoden zur Interaktionsuntersuchung zwischen Herzfrequenz und Blutdruck hervorragend geeignet. Die Ergebnisse dieser Studie können zur Anpassung der Therapiemaßnahmen nach einer Kardioversion, z.B. durch frühzeitige Einstellung der entsprechenden antiarrhythmischen Medikation bei Patienten mit erhöhtem Rezidivrisiko, hinzugezogen werden.

Verschiedene Studien zum Wiederauftreten von VHF nach Kardioversion haben teils gegensätzliche autonome Einflüsse basierend auf der Auswertung von HRV-Indices beschrieben. Sowohl sympathische als auch parasympathische Dominanz wurde bereits dargestellt. In der hier gezeigten Studie erwies sich der Index LF/HF in der Gruppe mit rezidivierendem VHF als signifikant verringert. Dies deutet auf einen erhöhten vagalen Einfluss hin. Dieses Ergebnis wurde ebenfalls von Bertaglia et al. [14] berichtet, die ebenfalls ein stark reduziertes Verhältnis LF/HF in Patienten mit sehr frühzeitig aufgetretenem Rezidiv innerhalb der ersten 48h nach Kardioversion fanden. Eine Studie von Kanoupakis et al. [146] belegt ebenso einen Anstieg der vagalen Aktivität, gekennzeichnet durch erhöhte Werte der Indices $pNN50$ und $rmssd$ der BBI-Zeitreihe. Des Weiteren konnte in verschiedenen Tierexperimenten ein wesentlicher Einfluss des Parasympathikus auf die Entstehung von VHF nachgewiesen werden. Beispielsweise wurde gezeigt, dass durch vagale Stimulation die Heterogenität der Refraktärdauer verstärkt wird. Dies führt zu einer erhöhten Vulnerabilität für das Einsetzen von VHF [15, 149, 150]. Experimente an Ziegen zeigten, dass unmittelbar nach plötzlichem Abbruch von hochfrequenter Vorhofstimulation eine

vagale Erholung einsetzt. Diese verhindert eine Normalisierung der Refraktärdauer nach Wiederherstellung des Sinusrhythmus [151]. Daraus kann auf ein erhöhtes Risiko für das Wiedereinsetzen von VHF bei Patienten mit einem erhöhten vagalen Tonus direkt nach Kardioversion aufgrund von elektrophysiologischer Heterogenität geschlossen werden [144, 152].

In anderen Tierexperimenten wurde neben der heterogenen parasymphatischen Aktivität wiederum eine vermehrte sympathische Innervation festgestellt [153, 154]. Einige Studien bestätigen diese erhöhte sympathische Aktivität ebenfalls an Patientendaten. Beispielsweise fanden Lombardi et al. [145] bei Patienten mit VHF-Rezidiv nach ca. 2 Wochen einen erhöhten *LF/HF*-Wert, welcher für eine Vermehrung des sympathischen und eine Reduzierung des parasymphatischen Einflusses spricht. Ein Grund für den Gegensatz zu den Ergebnissen dieser Untersuchung kann ein Unterschied der medikamentösen Therapie sein; fast alle der eingeschlossenen Patienten erhielten Betablocker, die bekanntermaßen den HF-Anteil erhöhen [155], während nur 25% der Patienten Amiodaron einnahmen, welches zu einer Reduzierung der HRV insgesamt führt [156]. Mit diesem Antiarrhythmikum wurden jedoch alle Teilnehmer der Lombardi-Studie therapiert. Eine weitere Studie von Akyurek et al. [147] fand ebenfalls verringerte HRV-Indices und einen reduzierten vagalen Tonus bei Patienten mit VHF-Rezidiven. Diese Patienten litten allerdings primär an anderen kardiovaskulären Erkrankungen, die mit VHF einhergingen. Die Ermittlung der HRV-Indices erfolgte außerdem nicht direkt nach der Kardioversion, sondern erst zwei Tage später, man kann also bereits von ersten Erholungsprozessen bei diesen Patienten ausgehen. Es ist bekannt, dass der Zeitfaktor eine wesentliche Rolle spielt, besonders die ersten Tage nach Kardioversion sind kritisch für die Erhaltung eines Sinusrhythmus [144]. Die Arbeitsgruppe von Vikman et al. [15] hat nachgewiesen, dass sich unterschiedliche Indices in Abhängigkeit von dem Zeitpunkt des Einsetzens des Rezidivs zur Risikoerkennung eignen. So beschreibt er die HF-Komponente als besten Marker für frühzeitige Rezidive und die VLF-Komponente als besten Marker für späte Rezidive. In dieser Studie von wurden auch nichtlineare Indices hinsichtlich ihrer Eignung zur Rezidivprognose untersucht, jedoch erwiesen sich solche Fraktal- und Komplexitätsmaße nur als mäßig einsetzbar [15]. Eine eigene Arbeit aus dem Jahr 2010 zeigt hingegen, dass die multivariate Kombination verschiedener nichtlinearer HRV-Indices aus 24h-Holter-Aufnahmen ein sehr hohes Potential zur Risikoerkennung eines Rezidivs aufweist. In dieser Studie an 45 Patienten (25 SR, 20 REZ) konnte eine korrekte Klassifizierung von ca. 85% zwischen beiden Gruppen erreicht werden [157].

Bisher gibt es nur sehr wenige Studien, die sich mit dem Einfluss des Blutdrucks auf die Entstehung von VHF bzw. auf das Wiedereinsetzen von VHF nach einer Regenerationsphase zu stabilem Sinusrhythmus beschäftigt haben. Die Gruppe von Mainardi et al. [158] beschreibt einen signifikanten Rückgang des maximalen und mittleren arteriellen Drucks sowie eine Verminderung der Variabilität innerhalb aller Frequenzbereiche nach einer erfolgreichen Kardioversion. Allerdings konnten keine Unterschiede zwischen der Gruppe mit späterem VHF-Rezidiv und stabilem Sinusrhythmus gefunden werden. In einer Studie von Corino et al. [159] wurde mit Hilfe eines symbolischen Ansatzes die Kurzzeit-

Dynamik von BBI- und SBP- Zeitreihen in verschiedenen autonomen Stadien während einer Kipptischuntersuchung bei VHF-Patienten analysiert. Bei der Positionsänderung von der Ruhelage in den gekippten Zustand veränderten sich die Muster des SBP deutlich bei allen Patienten, jedoch gab es keine signifikanten Unterschiede zwischen rezidivierenden und stabilen Patienten hinsichtlich des Blutdrucks, während die BBI Zeitreihe diverse Unterschiede aufwies.

Im Rahmen dieser Promotion wurde nun erstmalig die Analyse der Interaktion zwischen Herzfrequenz und Blutdruck zur Erkennung von Patienten mit Rezidivrisiko nach Kardioversion eingesetzt.

Die JSD als nichtlineare Methode ist ein mögliches Verfahren für eine solche Interaktionsanalyse zwischen zwei Zeitreihen. Bei einer stochastischen Unabhängigkeit zwischen BBI- und SBP- Zeitreihe wäre eine ungefähre Gleichverteilung aller Worttypen zu erwarten mit $p_0=0,016$ (1/64). Da dies nicht gegeben ist, kann man davon ausgehen, dass gewisse deterministische Abhängigkeiten beider Zeitreihen voneinander existieren. Insgesamt ist in der REZ-Gruppe eine ungleichmäßigere Verteilung der Worthäufigkeiten mit dominanten und sehr selten vorkommenden Wörtern, aber wenig Wörtern mit einer moderaten Häufigkeit aufgetreten. Die symmetrischen Worttypen repräsentieren gegensätzliches Verhalten von Herzfrequenz und systolischem Blutdruck (wenn SBP ansteigt, steigt auch BBI, d.h. Herzfrequenz sinkt und vice versa), was sich teilweise auf den Barorezeptorreflex zurückführen lässt [5]. In der Gruppe SR gehören drei der dominanten Wörter zu diesen symmetrischen Worttypen, während in der Gruppe REZ nur zwei dominante Wörter in diese Kategorie fallen. Möglicherweise ist hier eine beeinträchtigte Baroreflex-Sensitivität als eine der wichtigsten Kurzzeit-Regulationsmechanismen ursächlich [105, 160]. Eine reduzierte Baroreflex-Sensitivität in Verbindung mit VHF wurde beispielsweise bereits bei Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz beschrieben [161]. Der verminderte Anteil an selten und sehr selten auftretenden Worttypen in der Rezidivgruppe deutet außerdem auf eine verminderte Variabilität der Interaktion zwischen BBI und SBP hin, die eventuell mit einer besseren Regulationsfähigkeit der SR-Gruppe zu erklären ist.

Die Wahrscheinlichkeit aller Worttypen, welche die BBI-Symbolfolge 101 enthalten, ist in der REZ-Gruppe signifikant erhöht. Dies reflektiert einen allgemeinen Anstieg der HRV, wie er auch in bereits diskutierten anderen Studien im Zeit- oder Frequenzbereich benannt wurde [15, 146]. Zusätzlich zeigte sich der Index *SBP100* vermindert. Dieser repräsentiert einen Blutdruckanstieg, gefolgt von einer Plateauphase bzw. einem Abfall. Außerdem war die Häufigkeit der Wörter *JSD59* (111,010) und *JSD60* (111,011) in der Rezidivgruppe verringert. Diese symbolisieren einen zweifachen Anstieg des BBI-Intervalls, also eine verlangsamte Herzfrequenz nach einem Anstieg des SBP.

Die kürzlich vorgestellte Methode SPPA dient ebenfalls zur Erfassung nichtlinearer Eigenschaften eines Systems, wurde jedoch bisher lediglich zur Analyse nur einer Zeitreihe angewandt. Beispielsweise konnte mit SPPA-Parametern eine sehr gute Klassifizierung zwischen Niedrig- und

Hochrisikopatienten mit dilatativer Kardiomyopathie durchgeführt werden, was mit traditionellen PPA-Parametern nicht möglich war [62]. Andere eigene Untersuchungen belegten das Potential dieses Verfahrens an Patientinnen mit hypertensiven Erkrankungen während der Schwangerschaft. Die Anwendung der SPPA auf SBP Zeitreihen deckte signifikante Unterschiede zwischen der Präeklampsie, als schwerster Komplikation hinsichtlich der Bluthochdruckerkrankungen, und anderen Formen dieser Erkrankungen auf [162]. Bisher erfolgte für die univariate Betrachtung die Zusammenfassung der Einzelwahrscheinlichkeiten der Punktwolke zu Gesamtzeilen bzw. -spalten. Für die Interaktionsanalyse wurde dieses Verfahren im Rahmen dieser Promotion modifiziert. Dazu wurden die Einzelwahrscheinlichkeiten der Punktwolke nun in funktionell relevanten Bereichen zusammengefasst. Mit diesem neuartigen Segmentierungsalgorithmus gelang es, einen signifikanten Unterschied zwischen beiden Gruppen zu finden, repräsentiert durch den Index *BBI/SYS-row10_left*. Dieser quantifiziert die Wahrscheinlichkeit eines sehr niedrigen systolischen Blutdruckwertes, gefolgt von einem kurzen BBI-Intervall. Dieser Systemstatus tritt in der Gruppe SR häufiger auf als in der Gruppe REZ und unterstützt damit die These einer reduzierten Baroreflexsensitivität und Variabilität in Patienten mit erhöhtem Rezidivrisiko.

Die DSCA ist eine weitere Methode um die Interaktion zwischen zwei Zeitreihen zu untersuchen. Sie gibt zusätzlich die Möglichkeit, den Einfluss bereits vergangener Werte in die Betrachtungen einzubeziehen und Unterschiede in der Kopplungsrichtung zu erfassen. Der Parameter *sJSD53_20_10* zeigte die besten Signifikanz- und AUC-Werte. Er beschreibt, mit welcher Häufigkeit eine BBI-Symbolfolge von (110) im SBP von einer Symbolfolge (100) beantwortet wird innerhalb eines Abstands von 20 Herzperioden. Diese Häufigkeit nimmt in der REZ-Gruppe signifikant ab, d.h. dem Abfall der Herzfrequenz folgt seltener ein Anstieg des systolischen Blutdrucks. Die mittlere Herzfrequenz dieses Patientenkollektivs betrug 1006,3 ms, so dass hier von einem Regulationsprozess innerhalb der ersten 20 s ausgegangen werden kann, möglicherweise ist die verminderte Baroreflexsensitivität der REZ-Gruppe hier ursächlich. Der zweite signifikante Parameter aus der Rubrik *slopes* ist der Parameter *sJSD6_-100_-90*. Dieser repräsentiert die Wahrscheinlichkeit, dass eine SBP-Symbolfolge 000 mit einer BBI-Symbolfolge 101 im Abstand von 80 bis 100 Herzperioden korrespondiert. Das bedeutet, ein Abfall bzw. ein Plateau im systolischen Blutdruck löst eine variable zunächst sinkende, dann steigende und wieder absinkende Herzfrequenz aus, allerdings mit einer sehr langen Verzögerung von bis zu 100 s. Hier scheinen mittelfristige Regulationsmechanismen eine Rolle zu spielen. In den letzten Jahren gab es zahlreiche Studien, die einen positiven Einfluss von ACE-Hemmern (angiotensin-converting-enzyme) und Angiotensin-Rezeptorblockern zur Prävention von VHF belegen [163, 164]. In Tiermodellen zeigten diese Wirkstoffe, dass sie in der Lage sind, die kardiale Funktion und Struktur zu verändern und somit das Risiko für ein Einsetzen von VHF zu verringern. In diesen Studien konnte die Verminderung der Dilatation des linken Vorhofs, der atrialen Fibrose sowie die Verzögerung der Leitungsgeschwindigkeit nachgewiesen werden [163]. Die Wirksamkeit dieser Medikation wurde ebenfalls hinsichtlich ihres Rezidivrisikos nach Kardioversion analysiert. Auch hierbei konnte ein positiver Effekt durch

verschiedene klinische Studien belegt werden [164]. Aus der Parameterkategorie *rows/columns* erwies sich der Parameter *tnZ101_50_40* als signifikant erhöht in der REZ-Gruppe, d.h. es treten verstärkt Änderungen im systolischen Blutdruck im Abstand von 40-50 Sekunden als Reaktion auf eine Schwankung in der Herzfrequenz auf. Zusätzlich nimmt die Reaktion auf die BBI-Folge (111), also das starke Absinken der Herzfrequenz, im systolischen Blutdruck im Intervall von 30-40 Sekunden ab, ebenso umgekehrt die Reaktion der Herzfrequenz auf ein starkes Ansteigen des Blutdrucks, gekennzeichnet durch den Parameter *tnZ111_40_30*. Auch die Reaktion auf die SBP-Symbolfolge (101) im Bereich von 70-80 Sekunden ist in der REZ-Gruppe verringert. Insgesamt lässt sich eine verminderte Variabilität des Systems erkennen, die Regulation scheint nicht nur im kurz- sondern auch im mittelfristigen Bereich geschädigt zu sein. Dies unterstützt und erweitert die Ergebnisse der anderen angewandten Methoden JSD und SPPA.

Die Untersuchung der morphologischen Eigenschaften der P-Welle ergab keine signifikanten Unterschiede bezüglich ihrer Mittelwerte und Standardabweichungen. Dies scheint im Gegensatz zu bereits veröffentlichten Ergebnissen anderer Studien zu stehen. Einige Arbeitsgruppen berichten von einer signifikant verlängerten P-Dauer, bestimmt mittels SAECG, bei Patienten mit erhöhtem Rezidivrisiko nach Vorhofflimmern [165-167]. Die mittlere P-Dauer war auch in der hier vorgestellten Studie in der REZ-Gruppe verlängert, jedoch nicht statistisch signifikant. Dies liegt höchstwahrscheinlich an jeweils einem Ausreißer jeder Gruppe. Werden diese beiden Patienten nicht eingeschlossen, ergibt sich ein Signifikanzwert $p < 0,05$. Aufgrund der sehr kleinen Gruppengröße scheint ein Gesamtausschluss dieser Personen jedoch nicht angebracht. Die Veränderung der VLF-Komponente der P-Dauer-Variabilität deutet auf Unterschiede der sehr langsamen Regulationsvorgänge hin. Dies könnte ebenfalls im Zusammenhang mit dem Renin-Angiotensin-System als mittelfristigen Regulationsmechanismus stehen. Eine Studie aus dem Jahr 2009 belegt, dass Patienten, die nach einer Kardioversion im Sinusrhythmus verblieben und mit ACE-Hemmern behandelt wurden, eine verkürzte P-Dauer gegenüber einer Placebogruppe aufwiesen. Somit scheint auch hier die Drosselung des Renin-Angiotensin-Systems einen positiven Effekt hinsichtlich der VHF-Rezidiventwicklung zu haben [168]. Eine verlängerte atrioventrikuläre Überleitungszeit wurde ebenfalls bereits als Risikofaktor für das Auftreten von VHF beschrieben [169], jedoch wurde hier erst eine PQ-Dauer von >200 ms als verlängert klassifiziert, was einem AV-Block I. Grades entspricht.

Auch die DSCA-Parameter deuten auf Veränderungen der mittelfristigen Regulationsvorgänge hin, da sich alle signifikanten Indices im Verschiebungsbereich von 30 bis 100 Sekunden befinden. Die Parameter *sJSD11_-70_-60*, *Z011_-40_-30* und *tnZ100_-90_-80* ergeben sich aus der Analyse des Einflusses der P-Amplitude auf die Herzfrequenz. Dieser scheint in der REZ-Gruppe erhöht, d.h. auf Schwankungen der P-Amplitude hin wird die Variabilität der BBI-Zeitreihe ebenfalls größer. Im Gegensatz dazu repräsentieren die beiden Parameter *sJSD1_100_90* und *sJSD1_90_80* (Symbolfolge 000,000) die Häufigkeit eines Absinkens bzw. Gleichbleibens der P-Amplitude bei deutlich steigender Herzfrequenz. Diese nimmt in der Rezidivgruppe ab, wodurch

möglicherweise eine verminderte Regulationsfähigkeit widerspiegelt wird. Bei der P-Dauer hingegen zeigen alle signifikanten Parameter einen Anstieg in der Rezidivgruppe, unabhängig von der Interaktionsrichtung, d.h. es gibt stärkere Schwankungen des Gesamtsystems sobald innerhalb einer Zeitreihe eine Veränderung eintritt. Ursache hierfür könnte die größere Heterogenität der Refraktärdauer sein, die ein Wiedereintreten von VHF begünstigt [149, 150]. Der DSCA-Parameter aus der PQ-Dauer *tnZ010_-40_-30* steigt in der REZ-Gruppe an, während der Parameter *wnS010_100_90* abnimmt. Dies bedeutet, dass bei Schwankungen der vorausgehenden PQ-Dauer, die Reaktion der Herzfrequenz steigt, während bei initialer Herzfrequenz, die Schwankungen der PQ-Dauer abnehmen. Dies belegt einen höheren Einfluss der PQ-Dauer auf die Herzfrequenz als vice versa in der REZ-Gruppe.

Das optimale Parameterset aus der Interaktionsanalyse zwischen Herzfrequenz und Blutdruck besteht aus den Parametern *BBI_LF/HF* und *sJSD53_20_10* bzw. *JSD5* und *sJSD53_20_10*, beide erreichen einen sehr hohen AUC-Wert von 0,96. Die Sensitivitäten betragen 91,7% bzw. 100%; die Spezifitäten jeweils 86,7%. Betrachtet man die Interaktion zwischen Herzfrequenz und P-Morphologie, erzielt die DSCA-Analyse der P-Dauer eine 100% Klassifizierung mit den Parametern *sJSD42_-50_-40* und *tnZ010_-80_-70*. Hieraus wird nochmals das hohe Potential der DSCA-Methode und der Analyse der Interaktion zwischen Herzfrequenz und Blutdruck bzw. P-Morphologie deutlich, die beste Kombination ohne diese Methode erzielte einen AUC-Wert von 0,92. In der Literatur gibt es nur wenige Angaben über die Klassifizierungsquoten zwischen den beiden Gruppen. Die Studien von Kanoupakis et al. [146] und Akyurek et al. [147] erreichten einen Accuracy-Wert von 82% bzw. 85%. Lombardi et al. [145] berichten von einer korrekten Klassifizierung von 86% der Patienten anhand des Index *LF/HF* extrahiert aus Kurzzeit-HRV-Daten. Die Klassifizierungsraten der hier vorgestellten Studie sind höher, aber nur schwer vergleichbar aufgrund der sehr geringen Stichprobengröße.

Dadurch war es bisher auch noch nicht möglich, die Ergebnisse an einem unabhängigen Test-Datensatz zu validieren. Außerdem konnten Korrekturmethode für multiples Testen dadurch nur teilweise angewandt werden. Des Weiteren würde eine größere Testgruppe eine Einteilung der Rezidiv-Patienten in frühzeitige und spätere Rezidive ermöglichen, da bereits aus verschiedenen Studien bekannt ist, dass die autonome Regulation in Patienten mit verschiedenen Rezidivzeitpunkten unterschiedlich beeinflusst ist [15, 144]. Eine andere Limitation dieser Analyse ist die inkonsistente Medikation der Patienten. 25% wurden mit Amiodaron, welches einen reduzierenden Effekt auf alle Frequenzkomponenten der HRV besitzt, behandelt [156]. Der Einfluss der Betablocker ist als eher gering einzuschätzen, da alle bis auf einen Patienten diese Mittel erhalten haben, die bekanntermaßen die HF-Komponente erhöhen. Andere Verfahren, z.B. die Mutual Information, könnten weiteren Aufschluss über die Veränderungen der autonomen Regulation bei Patienten mit erhöhtem Rezidiv-Risiko geben und sollten für weiteren Analysen in Betracht gezogen werden.

6. Segmented Spectral Analysis - Erweiterter Algorithmus zur Analyse der endothelialen Dysfunktion

6.1 Einleitung

Wie bereits in Kapitel 3.4. dargestellt, kann die spektrale Analyse des mikrozirkulatorischen Blutflusses zur Beurteilung des Zustandes des Gefäßsystems genutzt werden. So konnte beispielsweise gezeigt werden, dass die spektralen Parameter bei Patienten mit peripherer arterieller Verschlusskrankheit [30] und bei Patienten mit essentieller Hypertonie ein [31] verändert waren. Bei allen bisherigen Studien wurden jedoch lediglich der Zeit- oder der Frequenzbereich untersucht. Bisher gibt es keine Betrachtungen im kombinierten Zeit-Frequenz-Bereich. Dies scheint aber gerade für die Untersuchung des dynamischen Verhaltens der Hyperämie-Phase angebracht. Dazu wurde im Rahmen dieser Promotionsarbeit ein neuer erweiterter Algorithmus entwickelt, die Segmented Spectral Analysis (SSA). Dieser soll eine detailliertere Aussage über den Verlauf der hyperämischen Phase treffen können und somit zusätzliche Informationen über den Gefäßzustand bereitstellen. In einer Studie an schizophrenen Patienten wurde untersucht, ob es durch die Erkrankung zu einer Veränderung der spektralen Parameter des Blutflusses und somit zu einer Schädigung der Mikrozirkulation kommt und ob eventuelle Modifikationen mit der traditionellen Spektralanalyse (Total Spectral Analysis, TSA) oder der SSA besser detektiert werden können. Des Weiteren sollte untersucht werden, ob eine eventuell stattfindende Schädigung der Mikrozirkulation abhängig ist von Geschlecht und Alter des jeweiligen Patienten und ob eine Untersuchung der Mikrozirkulation in verschiedenen Gewebetiefen zusätzliche Informationen gegenüber der Standardmessung in nur einer Gewebeschicht bereitstellt.

6.2 Daten und Methoden

Das verwendete Laser-Doppler-Flowmetrie-System O2C (LEA Medizintechnik GmbH, Gießen, Deutschland) kann durch eine spezielle Sondenkonstruktion den Blutfluss in zwei verschiedenen Gewebetiefen (D1: ca. 2mm, D2: ca. 6-8mm) erfassen. Zusätzlich zum Blutfluss-Signal werden die jeweiligen venösen Sauerstoffsättigungswerte mit einer Weißlichtquelle aufgezeichnet. Der Laser gehört zur Laserklasse 3B und arbeitet mit einer Wellenlänge von 830nm und einer Leistung <30mW. Die Samplefrequenz des Systems beträgt 20 Hz.

Die Messungen erfolgten nach dem Protokoll des PORH-Tests. Dazu wurde die Sonde des O2C mit einem speziellen lichtdurchlässigen Klebeband an der Innenseite des Unterarms des liegenden Probanden befestigt. Nach einer Ruhephase von ca. 10 min wurde mittels einer Blutdruckmanschette am Oberarm, die auf einen Wert von 30mmHg über den vorher bestimmten systolischen Blutdruck aufgepumpt wurde, eine Ischämie im Unterarm erzeugt.

Der Druck wurde nach 3 min abgelassen und der Blutfluss für weitere 8 min aufgezeichnet. Die Kennzeichnung der einzelnen Phasen erfolgte durch das manuelle Setzen von Markern am O2C durch den Untersucher. Um eventuelle Verzögerungen als Einflussgrößen ausschließen zu können, wurden die letzten 10s der Baseline-Messung entfernt. Der Start der Hyperämie-Phase wurde auf das Maximum des Blutflusses nach Entfernen der Manschette festgelegt. Um eine einheitliche Zeitbasis für die Frequenzanalyse zu gewährleisten, wurden von allen Probanden jeweils die letzten 6 min der Baseline-Messung und die ersten 6 min der Hyperämie-Phase in die Analysen einbezogen (Abb. 35-36).

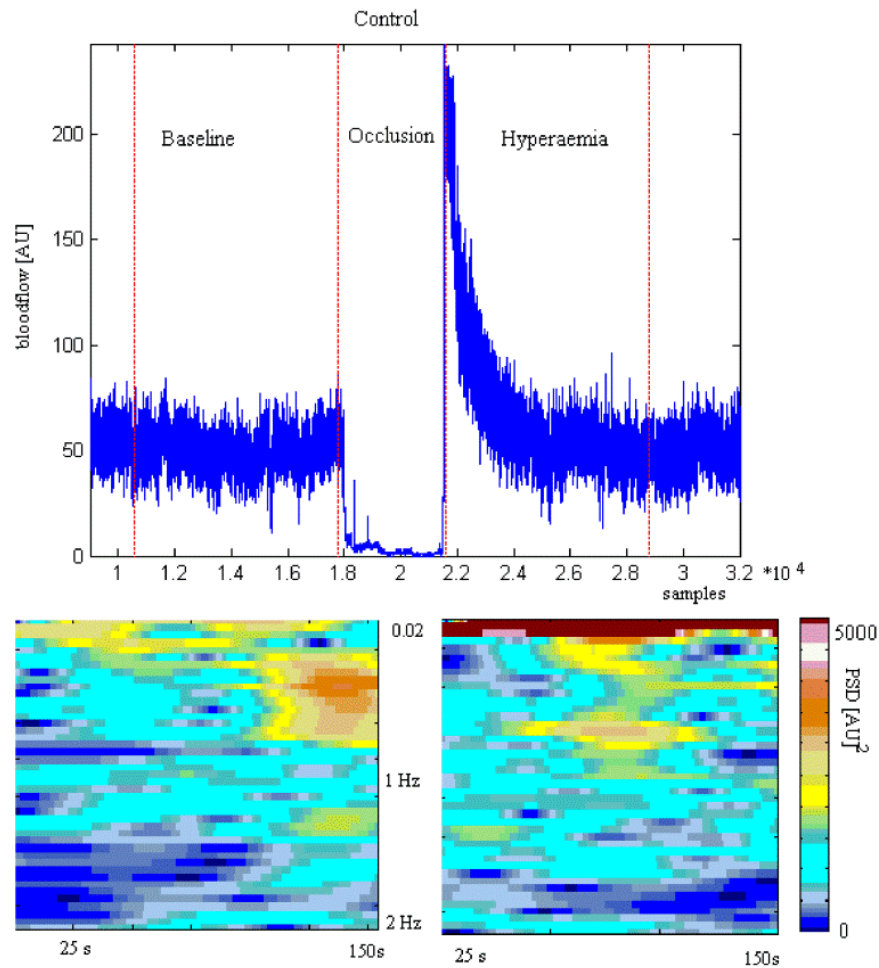


Abb. 35: LDF-Signal bei PORH-Test am gesunden Probanden (oben): STFT-Spektrum des markierten Baseline-Abschnitts (unten links) sowie des markierten Hyperämie-Abschnitts (unten rechts) im Bereich von 0 bis 2 Hz [132].

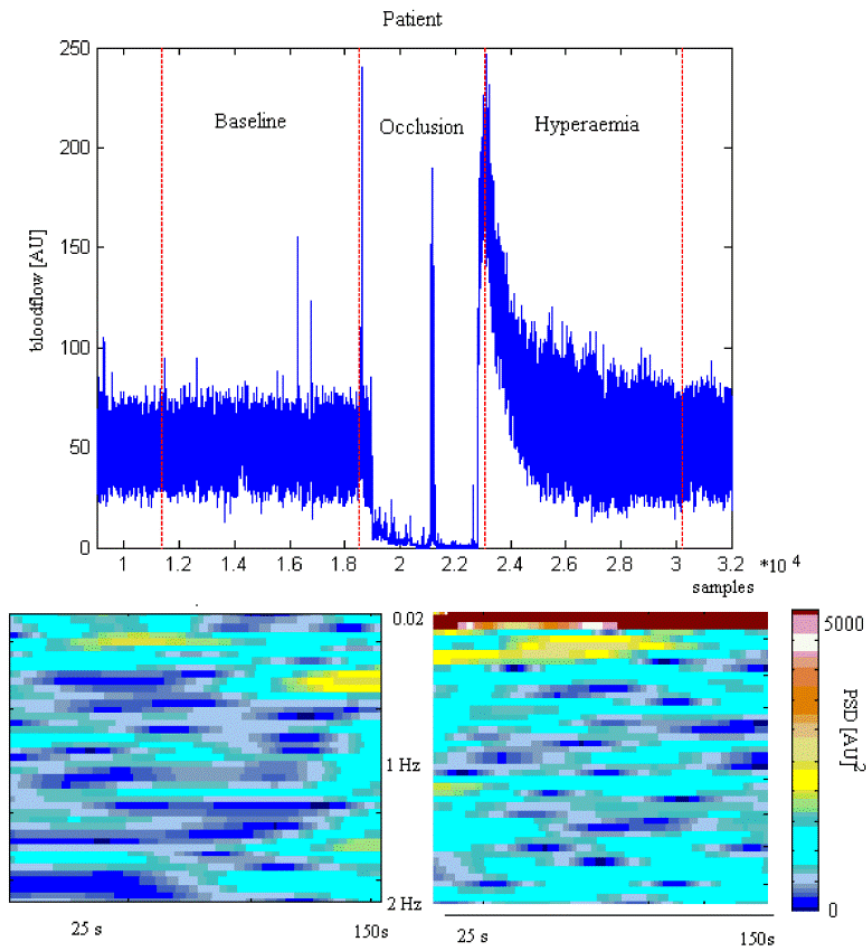


Abb. 36: LDF-Signal bei PORH-Test am schizophrenen Patienten (oben): STFT-Spektrum des markierten Baseline-Abschnitts (unten links) sowie des markierten Hyperämie-Abschnitts (unten rechts) im Bereich von 0 bis 2 Hz [132].

Alle Aufnahmen erfolgten in einem angenehm temperierten Raum (22-24°C). Die Hauttemperatur hat einen wesentlichen Einfluss auf die mikrozirkulatorischen Vorgänge [170]. Um diese Einflüsse auf die Ergebnisse auszuschließen, wurde die Temperatur zu drei Zeitpunkten während der Messung erfasst.

Die Ermittlung des Spektrums erfolgte mittels der Short Time Fourier Transformation (STFT) mit verschiedenen Fensterlängen (4096, 2048 und 1024) unter Verwendung einer Blackman-Harris-Fensterfunktion. Diese Segmentlängen wurden gewählt, um einerseits eine geeignete Zeitauflösung darzustellen (möglichst geringe Fensterlänge) und um andererseits die sehr niedrigen Frequenzen zu erfassen (möglichst hohe Fensterdauer). Die spektralen Parameter des Blutflusses wurden zunächst nach der TSA-Methode für die Ruhe- und die Hyperämie-Phase in den fünf etablierten Frequenzbändern bestimmt. Hierzu wurden alle Koeffizienten des Spektrums in den jeweiligen Frequenzbereichen summiert. Für die Fensterlänge von 1024 Samples wurden die endothelialen, neuronalen und myogenen Spektralanteile zusammengefasst, da die geringe spektrale Auflösung eine Differenzierung dieser nicht ermöglicht (Frequenzauflösung=Samplefrequenz/Fensterlänge).

Die Hyperämie-Phase wurde zusätzlich mittels der SSA ausgewertet, um Informationen zum dynamischen Verhalten der verschiedenen Blutflusskomponenten zu erhalten. Dazu wurde das Spektrum des Signals in verschiedenen Segmente unterteilt. Der korrespondierende Signalabschnitt dazu ist damit:

$$s_SEHY_i = s_HY_{(i-1)*n+1}, \dots, s_HY_{(i*n)} \quad Gl. 38$$

mit s_SEHY_i als i -ten Signalabschnitt, s_HY als Originalsignal und n als Anzahl der jeweiligen Samples in Abhängigkeit von der STFT-Fensterlänge. Zusätzlich wurde die Einführung einer Überlappung der jeweiligen Segmente untersucht, um einen Informationsverlust an den Segmentenden zu verhindern. Das untersuchte Segment ergibt sich dann mit:

$$s_SEHY_i = s_HY_{(i-1)*\tau+1}, \dots, s_HY_{((i-1)*\tau)+n} \quad Gl. 39$$

mit τ als Verschiebung in Samples. Die Analysen wurden für $\tau=0$, $\tau=128$ und $\tau=256$ durchgeführt.

In jedem Subintervall wurden die zugehörigen Koeffizienten summiert und auf die Gesamtenergie des Frequenzbereiches von 0,01 bis 1,6 Hz normiert:

$$P_{SI} = \frac{\sum_{j=b_1}^{b_2} a_j}{P_{tot}}$$

Gl. 40

mit P als Gesamtenergie, b_1 und b_2 als jeweilige Grenzen des Frequenzbandes und a_j als Koeffizienten des Spektrums. Des Weiteren wurden die normierte Amplitude der jeweils größten Frequenzkomponente und die zugehörige Frequenz als Parameter in die Analyse einbezogen. Somit ergab sich ein Set von drei Parametern für jedes Frequenzintervall. Diese Sets wurden für das Gesamtspektrum von Baseline-Phase und Hyperämie-Phase (TSA) sowie für jedes Segment der Hyperämie Phase (SSA) ermittelt.

In eine erste Studie wurden die Daten von 15 Patienten mit Schizophrenie (PAT) und 15 gesunden Kontrollen (CON) einbezogen. Es ergaben sich keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich Alter und Geschlecht zwischen beiden Gruppen. Außerdem war das Rauchverhalten in beiden Gruppen gleich. Für die weiteren Analysen hinsichtlich der Geschlechts- und Altersabhängigkeit wurden die Gruppen in weitere Subgruppen (männlich/weiblich bzw. Alter < 30/Alter ≥ 30 Jahre) unterteilt. Die Erfassung der Daten entsprach den Richtlinien der Deklaration von Helsinki. Von allen teilnehmenden Personen lag eine Einverständniserklärung vor. Weitere Details sind in Tabelle 39 zu finden.

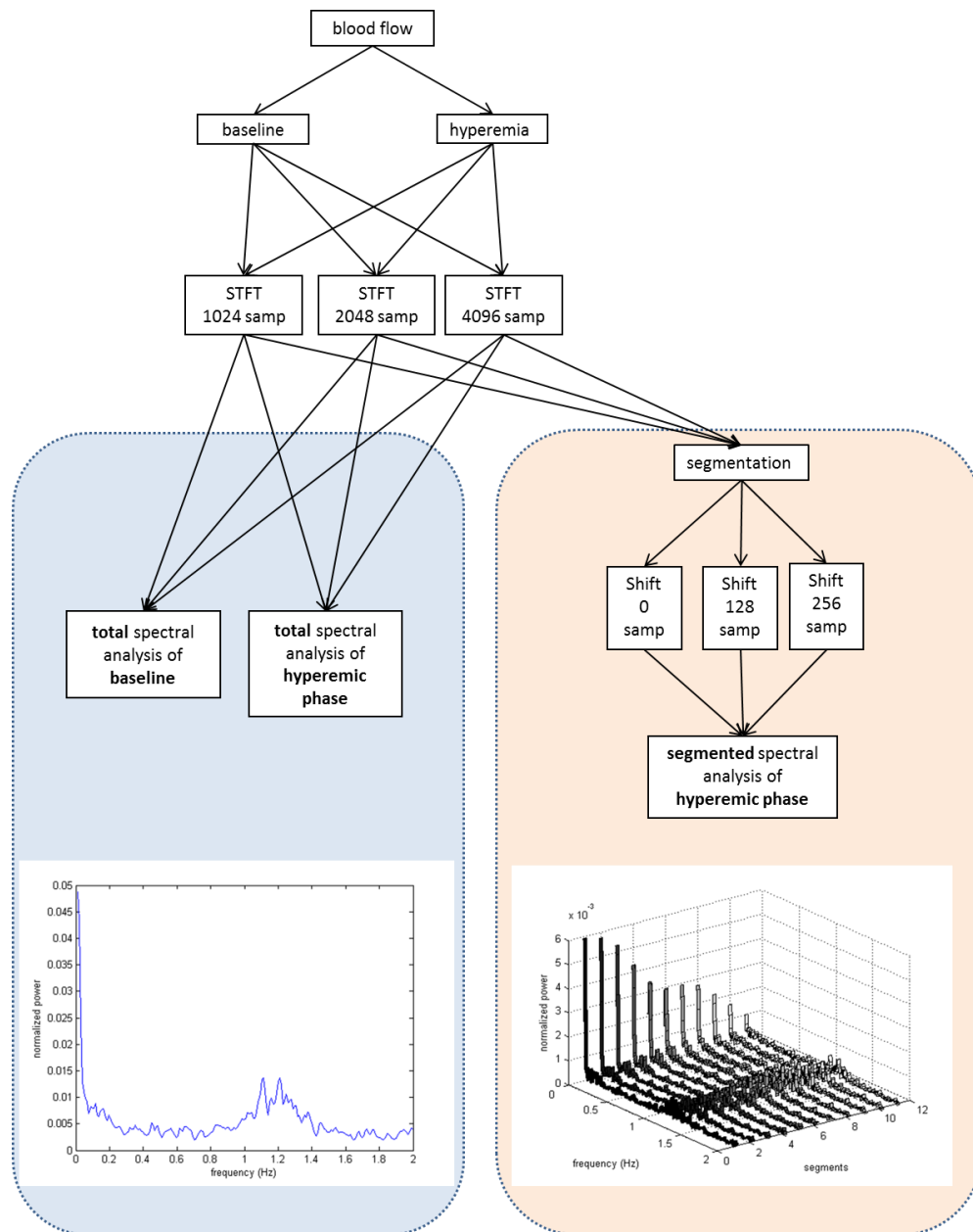


Abb. 37: Schema des Analyseverfahrens zum Vergleich zwischen TSA und SSA [132].

Tabelle 39: Basisdaten der Studie zur Mikrozirkulationsstörung aus LDF-Signalen

Gruppe	n männlich/ weiblich	MW Alter (Jahre)	Range Alter (Jahre)	n Raucher/ Nichtraucher
PAT	7/8	33,0	19-51	8/7
CON	7/8	32,4	21-50	8/7

Die statistische Auswertung erfolgte mit dem Mann-Whitney-U-Test mit einem Signifikanzlevel von $\alpha=0.05$. Zunächst wurden die TSA-Parameter von Baseline und Hyperämie hinsichtlich signifikanter Unterschiede zwischen den beiden Gruppen untersucht. In einem weiteren Test erfolgte diese Analyse mit den SSA-Parametern der einzelnen Segmente der Hyperämie.

6.3 Ergebnisse

6.3.1 Total Spectral Analysis

Die Auswertung der TSA-Parameter der Baseline-Phase zeigte signifikante Unterschiede zwischen CON und PAT im respiratorischen und kardialen Frequenzintervall. Die respiratorische Komponente ist in PAT gegenüber CON erhöht, während die kardiale Aktivität verringert ist. Die Hyperämie-Phase weist lediglich eine signifikant verringerte Energie im kardialen Bereich auf. Die zugehörigen Mittelwerte, Standardabweichungen und p-Werte sind in Tabelle 40 zu finden.

Tabelle 40: Signifikant veränderte Parameter der TSA in D2

Parameter	p	MW CON	STD CON	MW PAT	STD PAT
m0r_{tot}	0,006**	1,51E-06	3,82E-07	2,27E-06	8,33E-07
m0c_{tot}	0,021*	3,15E-06	7,60E-07	2,61E-06	7,40E-07
m1c_{tot}	0,001**	3,82E-06	1,10E-06	2,60E-06	7,11E-07
p1c_{tot}	0,036*	0,153	0,014	0,134	0,025

m0r_{tot}-max. Amplitude des respiratorischen Intervalls – Baseline, m0c_{tot}-max. Amplitude des kardialen Intervalls – Baseline, m1c_{tot}-max. Amplitude des kardialen Intervalls – Hyperämie, p1c_{tot}-Energie des kardialen Intervalls – Hyperämie

6.3.2 Segmented Spectral Analysis

Die Segmentlänge von 2048 Samples mit einem Overlap von 256 Samples erbrachte die größtmögliche Differenzierung zwischen CON und PAT unter der Bedingung einer angemessenen Frequenz- und Zeitauflösung. Erste Ergebnisse deuteten darauf hin, dass die Anwendung der maximalen Amplituden einen Vorteil gegenüber der Betrachtung der Gesamtflächen eines Frequenzintervalls aufweist. Aufgrund dessen wird im Folgenden nur auf die Auswertung der maximalen Amplituden eingegangen. In Tabelle 41 sind die jeweiligen p-Werte der signifikantesten Segmente jedes Frequenzbereichs dargestellt. Abbildung 38 zeigt die mittleren Verläufe der jeweiligen Aktivitäten von CON und PAT während der Hyperämie-Phase in beiden Gewebetiefen.

Tabelle 41: P-Werte der signifikantesten Segmente jedes Frequenzbereichs der TSA sowie der SSA für die Hyperämie-Phase

	D1		D2	
subinterval	TSA	SSA	TSA	SSA
endothelial	n.s.	0,006	n.s.	0,03
neurogenic	n.s.	n.s.	n.s.	0,02
myogenic	n.s.	n.s.	n.s.	0,03
respiratory	n.s.	n.s.	n.s.	0,02
cardiac	n.s.	0,006	0,001	0,006

In der oberflächennahen Schicht konnten mittels SSA signifikante Veränderungen im endothelialen und kardialen Frequenzband beobachtet werden. Die endotheliale Aktivität ist in PAT deutlich erhöht, besonders in der mittleren Phase. Im Gegensatz dazu ist die kardiale Komponente während der gesamten Hyperämie-Phase stark verringert.

In der tieferen Gewebeschicht zeigten sich in allen Frequenzbereichen signifikante Unterschiede zwischen CON und PAT. Neben der wesentlich erhöhten endothelialen Aktivität wurde ebenfalls ein Anstieg der neuronalen und myogenen Anteile erkennbar. Auch die bereits durch TSA-Parameter sichtlich verstärkte Atmung und verminderte Herzaktivität spiegeln sich in den SSA-Parametern wider.

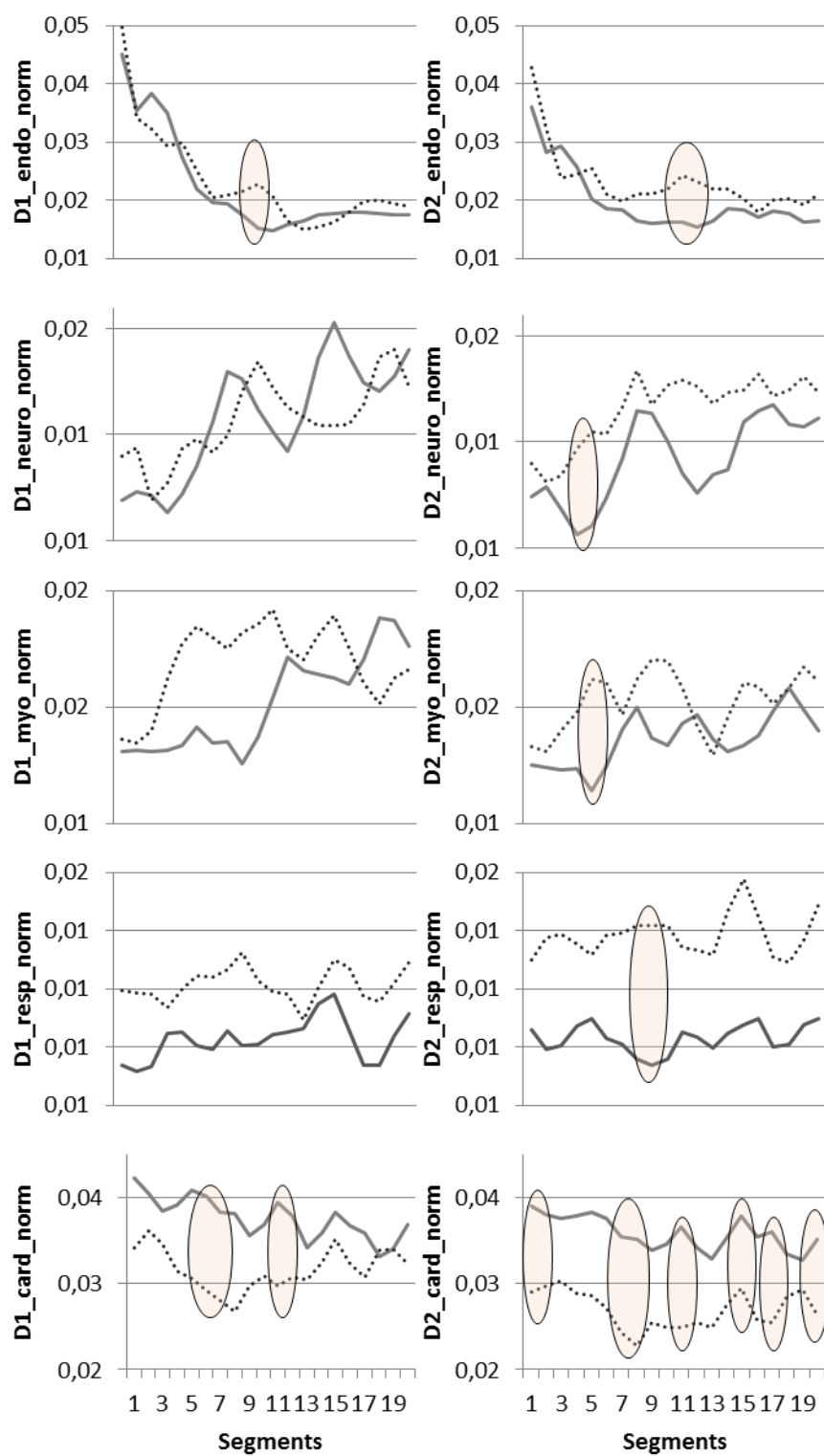


Abb. 38: Verlauf der normierten SSA-Parameter der Hyperämie-Phase in den einzelnen Frequenzbereichen in D1 (links) und D2 (rechts); durchgezogene Linie-CON, Punktlinie-PAT; unterlegte Segmente sind signifikant mit $p < 0,01$ [171].

6.3.3 Untersuchungen zur Geschlechtsabhängigkeit der Mikrozirkulation bei schizophrenen Patienten

Um herauszufinden, ob die Veränderung der Mikrozirkulation in männlichen und weiblichen schizophrenen Patienten unterschiedlich ist, wurden die bereits vorgestellten Analysen mit nach Geschlecht getrennten Gruppen wiederholt.

Die Anwendung der TSA ergab ausschließlich in der tieferen Gewebeschicht einen signifikanten Abfall der kardialen Aktivität für beide Geschlechter.

Die SSA detektierte in der oberflächennahen Schicht eine Veränderung der myogenen Komponente in der männlichen Subgruppe. Diese stieg in der Kontrollgruppe zum Ende der Hyperämie-Phase deutlich an, während die Werte der Patientengruppe auf einem konstanten Niveau blieben. In der weiblichen Subgruppe trat dieser Anstieg ebenfalls nicht auf. Hier ist nur trendweise ein Anstieg der myogenen Komponente zu erkennen. Im Gegensatz dazu lassen sich in der weiblichen Subgruppe deutlich erhöhte endotheliale Komponenten in beiden Gewebetiefen sowie ein vermehrter neuronaler Anteil in der tieferen Gewebeschicht finden.

In Tabelle 42 sind die p-Werte der einzelnen Frequenzintervalle für die männliche und die weibliche Subgruppe gelistet. Abbildung 39 zeigt die mittleren Verläufe der drei lokalen vasoaktiven Komponenten (endotheliale, neuronale und myogene Komponente) für Männer und Frauen in D1 und D2.

Tabelle 42: Vergleich der signifikanten Frequenzbereiche für CON vs. PAT zwischen männlichen und weiblichen Probanden

	male				female			
	D1		D2		D1		D2	
subinterval	TSA	SSA	TSA	SSA	TSA	SSA	TSA	SSA
endothelial	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	0,005	n.s.	0,01
neurogenic	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	0,02
myogenic	n.s.	0,009	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.
respiratory	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.
cardiac	n.s.	0,004	0,04	0,02	n.s.	n.s.	0,01	0,04

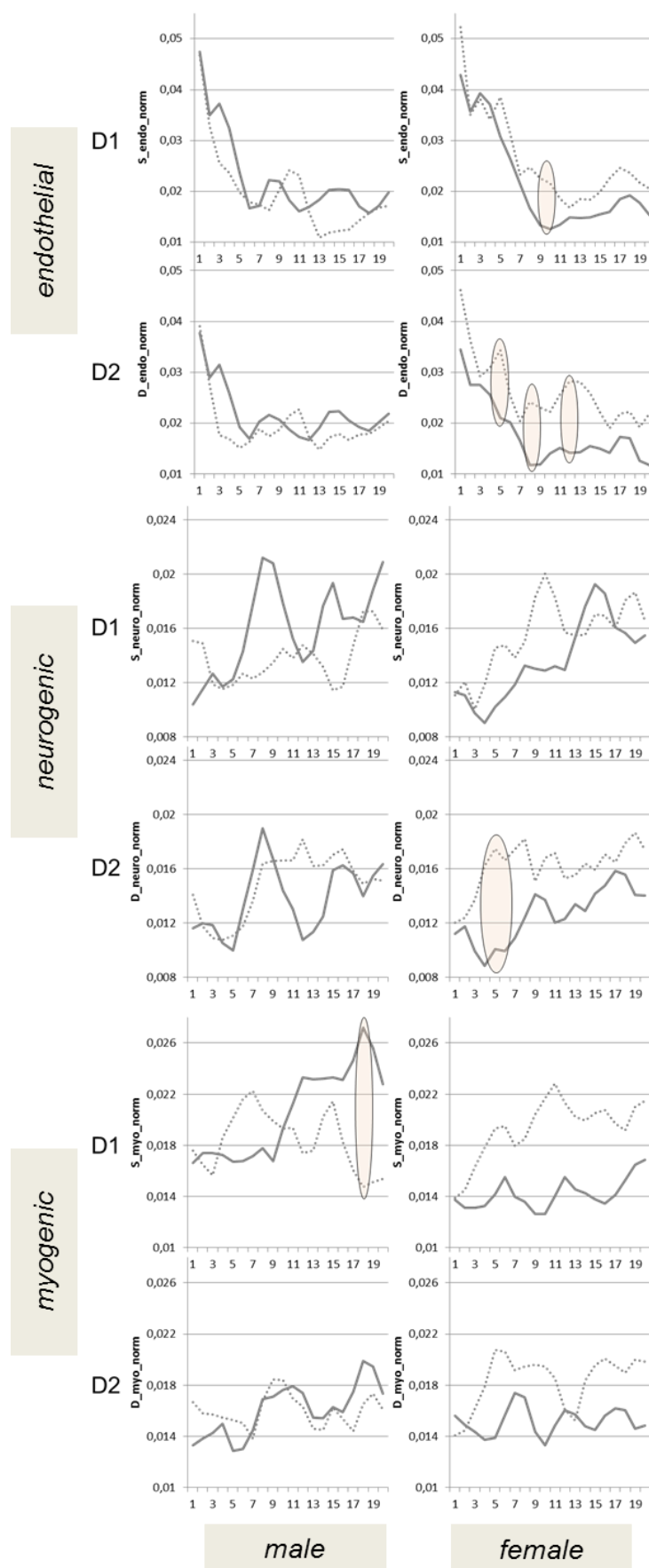


Abb. 39: Verlauf der SSA-Parameter der drei lokalen Frequenzbereiche für Männer und Frauen in D1 und D2 [171].

6.3.4 Untersuchungen zur Altersabhängigkeit der Mikrozirkulation bei schizophrenen Patienten

Zur Untersuchung der Altersabhängigkeit der Mikrozirkulation wurde die Probandengruppe in zwei homogene Altersklassen unterteilt (AK1 < 30Jahre, AK2 ≥ 30 Jahre) und erneut die TSA sowie die SSA-Parameter hinsichtlich signifikanter Unterschiede zwischen CON und PAT in beiden Altersklassen analysiert.

In der jüngeren Altersklasse konnten mittels TSA keinerlei Unterschiede festgestellt werden. Die Resultate der SSA deuten auf eine Verminderung der endothelialen Komponente im letzten Abschnitt der Hyperämie-Phase in D2 in der Patientengruppe hin. Des Weiteren ist auch in dieser Subgruppe die kardiale Komponente in D1 verändert.

In der Altersklasse ab 30 Jahren konnte auch mittels TSA die Verminderung des kardialen Anteils in beiden Gewebetiefen gefunden werden. Zusätzlich zeigte sich ein Anstieg der respiratorischen Komponente in D2. Die Anwendung der SSA konnte die Verstärkung aller drei lokalen Komponenten in der tieferen Gewebeschicht in PAT nachweisen. Detaillierte Ergebnisse können der Tabelle 43 und der Abbildung 40 entnommen werden.

Tabelle 43: Vergleich der signifikanten Frequenzbereiche für CON vs. PAT zwischen Altersklasse 1 und 2

	age group 1				age group 2			
	D1		D2		D1		D2	
subinterval	TSA	SSA	TSA	SSA	TSA	SSA	TSA	SSA
endothelial	n.s.	n.s.	n.s.	0,03	n.s.	n.s.	n.s.	0,005
neurogenic	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	0,005
myogenic	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	0,03
respiratory	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	0,01	0,03
cardiac	n.s.	0,04	n.s.	n.s.	0,04	n.s.	0,002	0,002

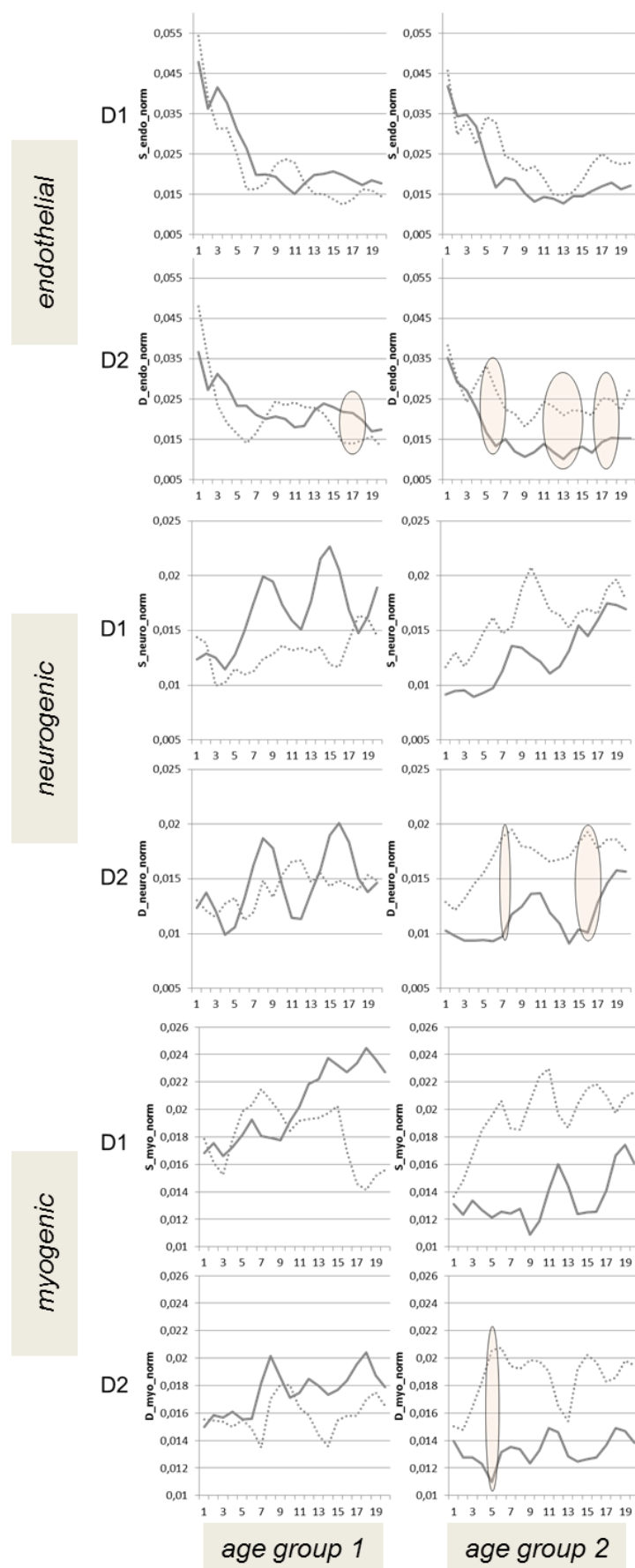


Abb. 40: Verlauf der SSA-Parameter der drei lokalen Frequenzbereiche für Altersklasse 1 und 2 in D1 und D2 [171].

6.3.5 Korrelationsanalyse des Blutflusses in den verschiedenen Gewebetiefen

Um die Ähnlichkeit der Mikrozirkulation in beiden Gewebetiefen zu untersuchen wurden sowohl die Originalblutfluss-Signale als auch die mittels SSA extrahierten Verläufe der spektralen Parameter in den jeweiligen Frequenzbereichen miteinander korreliert.

In Tabelle 44 sind die mittleren Korrelationskoeffizienten der Korrelation zwischen den Signalen in D1 und D2 und der Korrelationen der Parameterverläufe dargestellt.

Tabelle 44: mittlere Korrelationskoeffizienten zwischen Signalen und SSA-Parametern in D1 und D2

Correlation Coefficient	all	CON	PAT	male	female	age group 1	age group 2
signal	0,90±0,06	0,91±0,05	0,89±0,07	0,88±0,07	0,92±0,04	0,90±0,06	0,91±0,06
endothelial	0,67±0,26	0,74±0,19	0,60±0,30	0,62±0,29	0,71±0,22	0,70±0,28	0,64±0,24
neurogenic	0,52±0,31	0,60±0,25	0,44±0,35	0,55±0,34	0,49±0,3	0,62±0,28	0,41±0,32
myogenic	0,45±0,32	0,46±0,31	0,44±0,34	0,52±0,22	0,39±0,38	0,46±0,28	0,44±0,36
respiratory	0,39±0,32	0,35±0,35	0,43±0,30	0,28±0,33	0,48±0,29	0,41±0,33	0,37±0,32
cardiac	0,79±0,22	0,85±0,10	0,73±0,28	0,78±0,21	0,80±0,22	0,77±0,21	0,80±0,23

Die Blutfluss-Signale weisen eine hohe mittlere Korrelation mit einer relativ geringen Standardabweichung auf. Diese ist in der weiblichen Subgruppe am stärksten ($r=0,92$), hingegen in der männlichen Subgruppe am geringsten ($r=0,88$). Im Gegensatz dazu ist die Korrelation der Parameterverläufe in den einzelnen Frequenzbereichen nur moderat, dies deutet auf einen eher heterogenen Verlauf der Kurven hin. Die höchsten Differenzen weisen die respiratorische und die myogene Komponente auf. Auch der neuronale Anteil zeigt deutliche Abweichungen zwischen D1 und D2. Eine Analyse der jeweiligen Gruppendifferenzen erbrachte jedoch keine signifikanten Unterschiede des Korrelationskoeffizienten zwischen CON und PAT. Des Weiteren konnten keine geschlechts- bzw. altersbedingten Modifikationen festgestellt werden.

6.4 Zusammenhang zwischen veränderter autonomer Regulation und endothelialer Dysfunktion

In einer weiteren Analyse wurde untersucht, inwieweit eine veränderte autonome Regulation mit einer geschädigten Mikrozirkulation in Verbindung steht. Hierzu wurden die Korrelationen zwischen linearen HRV-bzw. BPV-Parameter zur Beschreibung der Funktion der kardiovaskulären Regulation und spektralen Parametern des LDF-Signals, welche den Zustand der Mikrozirkulation reflektieren, von Kontroll- und Patientengruppe verglichen.

In diese Untersuchung wurden die Daten der Hyperämie-Phase von 37 Gesunden (durchschnittliches Alter $34,6 \pm 11,8$ Jahre; 21 Männer/16 Frauen) und 32 Patienten (durchschnittliches Alter $35,9 \pm 11,9$ Jahre; 16 Männer/16 Frauen) eingeschlossen. Aus den Tachogrammen, Systogrammen und Diastogrammen wurden die linearen Parameter aus Zeit- und Frequenzbereich, basierend auf den Empfehlungen der Task Force, berechnet [38]. Aus den LDF-Signalen wurden mittels TSA die Aktivitäten der drei Frequenzbänder bestimmt, die lokalen mikrozirkulatorischen Prozessen zugeordnet werden können, d.h. die endotheliale Aktivität, die neuronale Aktivität sowie die myogene Aktivität. Für beide Gruppen wurde jeweils eine Korrelationsanalyse (Spearman-Rang-Korrelation) durchgeführt.

Die signifikanten Korrelationen ($p < 0,05$) sind in folgender Tabelle 45 dargestellt.

Tabelle 45: Signifikante Korrelationen zwischen spektralen Blutflussparametern und HRV/BPV-Parametern

	endotheliale Aktivität				neuronale Aktivität				myogene Aktivität			
	D1		D2		D1		D2		D1		D2	
	CON	PAT	CON	PAT	CON	PAT	CON	PAT	CON	PAT	CON	PAT
BBI_meanNN				++				++				
BBI_Shannon												
BBI_VLF/P	+				++							
BBI_LF/P					++				++			
BBI_LF/HF					+		+		+		++	
SBP_Shannon												++
DBP_meanNN					-							
DBP_Shannon		-										+

+: positive correlation with $|r| < 0,4$; ++: positive correlation with $|r| > 0,4$; -: negative correlation with $|r| < 0,4$

Die Analyse ergab deutliche Korrelationen in der Kontrollgruppe zwischen den linearen Frequenzparametern der HRV mit allen drei Frequenzbereichen des Blutfluss-Signals. Die endotheliale und neuronale Komponente in D1 zeigen eine positive Korrelation mit dem Index VLF/P (0,003-0,04 Hz). Zusätzlich korrelieren die neuronale sowie die myogene Aktivität mit dem Index LF/P (0,04-0,15 Hz) und dem Verhältnis LF/HF in beiden Gewebetiefen. Diese Korrelationen sind in

der Patientengruppe nicht zu finden. Hier gibt es starke lineare Abhängigkeit zwischen der mittleren Herzfrequenz und der endothelialen und neuronalen Aktivität in D2.

Betrachtet man die Interaktionen im Blutdruckbereich, so fällt in der Patientengruppe eine positive lineare Abhängigkeit zwischen der Shannon-Entropie von Systole und Diastole mit der myogenen Komponente in D2 auf. Zusätzlich gibt es eine negative Korrelation zwischen dem mittleren Wert der Diastole und der neuronalen Aktivität in CON und zwischen der Shannon-Entropie der Diastole und dem endothelialen Frequenzbereich in PAT.

6.5 Zusammenfassung und Diskussion

Die erste Fragestellung in dieser Studie war, ob es durch die Erkrankung an Schizophrenie zu einer Beeinträchtigung der Mikrozirkulation kommt und ob sich diese eventuellen Veränderungen durch die etablierte TSA in Ruhe oder unter Belastung detektieren lassen. Die hier dargestellten Ergebnisse deuten darauf hin, dass gewisse Veränderungen der Mikrozirkulation durch die Erkrankung an Schizophrenie auftreten und dass sich diese teilweise bereits unter Ruhebedingungen, wesentlich besser aber durch Beobachtung und Auswertung einer hyperämischen Phase erkennen lassen. Bisher gelang es lediglich bei diabetischen Patienten und bei Patienten mit chronischer kritischer Extremitäten-Ischämie eine Veränderung der spektralen LDF-Parameter unter Ruhebedingungen nachzuweisen [108]. Beide Erkrankungen stellen eine hochgradig pathologische Veränderung der vaskulären Funktion dar. Das lässt vermuten, dass auch die Schizophrenie mit einer Einschränkung des vaskulären Systems einhergeht. Betroffen sind bei schizophrenen Patienten die respiratorische sowie die kardiale Aktivität. Eine erhöhte Respirationsfrequenz konnte bei schizophrenen Patienten bereits nachgewiesen werden [118]. Die Verminderung der kardialen Aktivität in der Patientengruppe könnte in Verbindung mit einer reduzierten Baroreflexsensitivität und Herzratenvariabilität stehen, die ebenfalls in vergangenen Studien belegt worden ist [119]. Die respiratorische und kardiale Komponente stellen jedoch globale hämodynamische Einflüsse dar, die weitestgehend unabhängig von lokalen mikrozirkulatorischen Prozessen sind [112, 172]. Es ist zu vermuten, dass diese Veränderungen durch die Erkrankung an Schizophrenie mit wesentlich weniger aufwendigen und kostengünstigeren Methoden als der LDF, bspw. der Elektrokardiographie für die kardiale Aktivität oder die Pneumographie für die respiratorische Aktivität, erfasst werden können. Eine Umbildung der lokalen Komponenten der Mikrozirkulation jedoch konnte mittels TSA weder unter Ruhe- noch unter Belastungsbedingungen ermittelt werden.

Die zweite Fragestellung der Studie war daraufhin, ob das neuentwickelte Verfahren der SSA detailliertere und zusätzliche Informationen über die Veränderungen der hyperämischen Phase durch die Erkrankung an Schizophrenie bereitstellen kann, da dieses Verfahren in der Lage ist, das dynamische Verhalten des Blutfluss-Signales zu beurteilen. Im Rahmen dieser Studie wurde die optimale Auflösung durch die Anpassung der Fensterlänge sowie der Überlappung der Fenster für die zugrunde liegende STFT ermittelt. Hier erwies sich eine Fensterlänge von 2048 Samples mit einer Überlappung von jeweils 256

Samples als am geeignetsten. Die kürzere Fensterlänge von 1024 Samples ist zu gering, um die unteren Frequenzbereiche differenziert darstellen zu können, während die Fensterlänge von 4096 Samples eine zu geringe Zeitauflösung bietet, da besonders die starke Dynamik in der Anfangsphase der Hyperämie nicht ausreichend erfasst werden kann.

Betrachtet man die einzelnen Frequenzintervalle, so stellt man erhöhte Anteile der lokalen mikrozirkulatorischen Prozesse in der Patientengruppe gegenüber der Kontrollgruppe fest.

Eine vermehrte Aktivität der endothelialen Komponente kann in Zusammenhang mit einem erhöhten Level von Stickstoffmonoxid (NO) in schizophrenen Patienten stehen, welches bereits nachgewiesen wurde [173]. Bereits Ende der 70er Jahre wurde der Pharmakologe Ferid Murad auf NO aufmerksam. Bei Untersuchungen mit Nitraten zur Bekämpfung von akuten Brustschmerzen entdeckte er bei den Patienten die Freisetzung von NO welches eine Dilatation der Blutgefäße bewirkt. Robert F. Furchgott untersuchte die Auswirkungen von Medikamenten auf die Blutgefäße und fand heraus, dass das Endothel eine unbekannte Substanz produziert, die in der darunterliegenden Muskelschicht deren Relaxierung auslöst. Da er die Substanz nicht bestimmen konnte, nannte er sie EDRF (Endothelium-derived relaxing Factor). Im Laufe der 80er Jahre gelang es, die Substanz EDRF als NO zu entschlüsseln [174]. NO wird in den Endothelzellen der Gefäße durch Abspaltung von der Aminosäure L-Arginin mittels des Enzyms NO-Synthase gebildet. Auslösende Reize sind körpereigene Substanzen, wie z. B. Acetylcholin, Noradrenalin oder auch Scherkräfte des Blutes wie beim PORH-Test. Im Jahr 1998 erhielten Robert Furchgott, Louis Ignarro, und Ferid Murad den Nobelpreis für Medizin und Physiologie für ihre Entdeckungen zur Wirkung von NO als Signalmolekül im kardiovaskulären System.

Betrachtet man den Verlauf der neuronalen Komponente im Detail, stellt man nach einem kurzen initialen Abfall einen steilen Anstieg kurz nach Beginn der Hyperämie-Phase fest. Dieser erreicht in der Patientengruppe relativ schnell ein hohes Niveau, welches dann beibehalten wird, während die Kontrollgruppe einen stark schwankenden Verlauf, aber dennoch immer unterhalb des Niveaus der Patientengruppe, nimmt. Eine Erhöhung der Aktivität dieser neuronalen Komponente ist stark mit einer vermehrten Sympathikus-Aktivität assoziiert. Dies wurde beispielsweise von Ostergren et al. [175] nachgewiesen. Diese Gruppe konnte zeigen, dass eine Denervation der Gefäße mit einem Verlust der Aktivität im neuronalen Frequenzband einhergeht [175, 176]. Bei Patienten mit Schizophrenie wurde bereits eine erhöhte Sympathikus-Aktivität mit Hilfe der Bestimmung des QT-Variabilitätsindex [99] und der Analyse der Interaktion zwischen autonomer Regulation und Pupillendurchmesser [120] nachgewiesen.

Auch der Verlauf der myogenen Aktivität weist deutlich höhere Werte in der Patientengruppe als in der Kontrollgruppe auf. Eine frühere Studie zeigte, dass das NO-Level einen wesentlichen Einfluss sowohl auf die Stärke als auch auf die Frequenz der myogenen Autoregulation hat [177]. Ein Anstieg der myogenen Aktivität wurde von Kvernmo et al. [178] auch bei sportlicher Betätigung festgestellt.

Im Kontrast zu den dynamischen Verläufen der lokalen vasomotorischen Prozesse sind im respiratorischen und kardialen Frequenzbereich relativ konstante Differenzen zwischen den Verläufen der Kontroll- und Patientengruppe zu beobachten. Hierdurch ist es wahrscheinlich möglich, diese Veränderung bereits mit der TSA zu detektieren.

Erste Voranalysen in dieser Studie zeigten, dass die maximalen Amplitudenwerte eine bessere Differenzierung ermöglichen, woraufhin die Analysen der jeweiligen Leistungen in den Frequenzabschnitten nicht weiter betrachtet wurden. Eine spätere Korrelation dieser beiden Parametergruppen zeigte starke Schwankungen (r im Bereich von 0,2 bis 0,98) in Abhängigkeit vom Frequenzbereich. Die sehr niedrigen Frequenzintervalle, vor allem endotheliale und neuronale Aktivität, wiesen aufgrund ihrer Begrenztheit sehr hohe Korrelationen auf, während vor allem respiratorisches und kardiales Subintervall starke Diskrepanzen zeigten. Bracic und Stefanovska [112] bewiesen dennoch, dass eine Untersuchung beider Parametergruppen bei ausreichend hoher Frequenzauflösung zusätzliche Informationen bereitstellen kann.

Ein weiteres wesentliches Ergebnis dieser Studie ist, dass die spektralen Komponenten des Blutflusses bei männlichen und weiblichen schizophrenen Patienten in unterschiedlicher Weise betroffen sind. Bei männlichen Patienten wurden Unterschiede zu Gesunden im myogenen Frequenzbereich vorrangig in der oberflächennahen Schicht gefunden. Hier kommt es zu einem starken Anstieg der Aktivität in der zweiten Hälfte der Hyperämie-Phase in der Kontrollgruppe, während bei den Patienten sogar eine Abnahme dieser wahrzunehmen ist. Im Gegensatz dazu sind die Werte der weiblichen Patientengruppe während der gesamten Hyperämie deutlich erhöht. Die zugehörigen statistischen p -Werte erreichen aber nur ein Trendniveau von $p=0,07$.

Die Analyse der weiblichen Patienten zeigte stärkere Veränderungen gegenüber der Kontrollgruppe in der tieferen Gewebeschicht. Hier wurden erhöhte Werte im endothelialen und neuronalen Subintervall beobachtet. Ein Grund dafür könnte der Einfluss der geschlechtsspezifischen Hormone sein. Deren Wirkung auf die vaskuläre Reaktivität wurde bereits von Bartelink et al. [179] nachgewiesen, indem er Unterschiede im LDF-Signal zwischen Männern und Frauen bei der Reaktion auf Temperaturschwankungen aufzeigte. Diese Modifikationen waren ebenfalls bei Frauen mit unterschiedlichem hormonellen Status zu finden. Auch Cankar [180] demonstrierte eine verstärkte Reduktion des LDF-Signales nach Kühlung der Haut bei gesunden weiblichen Probanden im Gegensatz zur männlichen Gruppe. Hormone können direkt an der peripheren Durchblutung angreifen, beispielsweise wurden in Tierexperimenten Östrogen-Rezeptoren sowohl in den Endothel- als auch glatten Muskelzelle gefunden [181]. Des Weiteren beeinflussen die Hormone auch indirekt die vaskuläre Reaktivität durch die Modulierung der Aktivität des sympathischen Nervensystems [179, 180]. So wurde z.B. bei Frauen bereits eine im Gegensatz zu Männern verminderte Aktivität des Baroreflexes [182] bewiesen. Zusätzlich ist die Dicke der Haut eine geschlechtsspezifische Eigenschaft und könnte auch die unterschiedliche Wahrnehmbarkeit der Durchblutungsbeeinträchtigung in den verschiedenen Gewebeschichten erklären [183].

Ein letzter Schwerpunkt dieser Studie war die Analyse der Altersabhängigkeit der veränderten Mikrozirkulation bei schizophrenen Patienten. Die Ergebnisse zeigen, dass die Unterschiede in der höheren Altersklasse ebenfalls in der tieferen Gewebeschicht am markantesten sind. Alle lokalen mikrozirkulatorischen Prozesse wiesen deutliche Veränderungen in der Gruppe über 30 Jahre zwischen Patienten und Kontrollen auf. Hingegen konnten in der jüngeren Gruppe ausschließlich Differenzen im kardialen Bereich gefunden werden. In verschiedenen Literaturquellen wird ein natürlicher Rückgang der myogenen Autoregulation mit zunehmendem Alter dokumentiert [184, 185]. Des Weiteren ist eine Steigerung der kardialen Variabilität, gekennzeichnet durch eine vermehrte HRV, mit zunehmenden Alter bereits bekannt [186]. Diese Veränderungen sind zwar im LDF-Signal der Kontrollgruppe, jedoch nicht in dem der Patientengruppe zu finden. Möglicherweise wird diese Entwicklung durch die gesteigerte Aktivität des Sympathikus verhindert [119]. Einen zusätzlichen Effekt kann auch hier die Dicke der Haut verursachen, da diese neben dem Geschlecht auch vom Alter abhängig ist [183].

Die Korrelationsanalysen zwischen den Blutfluss-Signalen in D1 und D2 zeigten einen vergleichbaren Signalverlauf. Geringe Korrelationen wiesen hingegen die Verläufe der spektralen Komponenten besonders im respiratorischen, myogenen und neuronalen Frequenzbereich auf.

Weiterhin konnte gezeigt werden, dass die Beeinträchtigungen der Mikrozirkulation besonders gut in der tieferen Gewebeschicht D2 zu detektieren sind. Ein Grund dafür könnte die höhere Anzahl von parallelen Blutgefäßen in der muskulären Schicht als in der kutanen Schicht sein. Die Bewegung der Erythrozyten kann durch die senkrechte Einstrahlung des Laserlichtes vorrangig in Gefäßen erfasst werden, die parallel zur Hautoberfläche liegen. Da die LDF-Technologie auf der Erfassung der Frequenzverschiebung des Laserstrahls durch die Bewegung der Erythrozyten basiert, wird also der Blutfluss in der muskulären Schicht mit einer höheren Intensität erfasst [187].

In einer letzten Analyse wurde untersucht, inwieweit lineare HRV bzw. BPV-Parameter als Ausdruck einer veränderten autonomen Regulation, mit den spektralen Eigenschaften des LDF-Signals zur Analyse der Mikrozirkulation in Verbindung stehen. Hierzu wurden die Korrelationen zwischen diesen Parametern von Kontroll- und Patientengruppe verglichen.

In der Kontrollgruppe zeigen sich deutlich positive lineare Zusammenhänge zwischen den Frequenzparametern der autonomen Regulation und den entsprechenden korrespondierenden peripheren Blutflussparametern. Wie aus Abbildung 41 zu entnehmen ist, entspricht der Frequenzbereich des VLF-Bandes der zentralen HRV-Parameter dem endothelialen und neuronalen Aktivitätsbereich der Mikrozirkulation, während der LF-Anteil ebenfalls mit der neuronalen aber hauptsächlich mit der myogenen Aktivität übereinstimmt. Im HF-Bereich fließen geringe Anteile der myogenen Aktivität und vorrangig die respiratorische Aktivität ein. Diese Zusammenhänge werden durch die Ergebnisse der Kontrollgruppe bestätigt, lediglich die myogene Aktivität ist nicht signifikant mit dem HF-Band korreliert. Ein Grund hierfür ist möglicherweise eine niedrige Frequenz der gefundenen Maxima innerhalb dieses Frequenzintervalls.

In der Patientengruppe treten diese linearen Abhängigkeiten nicht auf, hier scheint es durch die Veränderung sowohl der autonomen Regulation als auch der Mikrozirkulation zu einer Entkopplung beider Systeme zu kommen. Schizophrene Patienten leiden unter einer stark erhöhten Herzfrequenz sowie unter einer sympathischen Überaktivität [99, 117, 120]. Diese spiegeln sich in hohen Werten der endothelialen und neuronalen Komponenten der Mikrozirkulation wider. Zusätzlich zeigten die Patienten in dieser Gruppenkonstellation einen Anstieg der Shannon Entropie der systolischen und diastolischen Blutdruck-Zeitreihen. Die Korrelation der myogenen Komponente mit diesen Parametern könnte eine erhöhte lokale Reaktion auf die vermehrte Blutdruckvariabilität reflektieren.

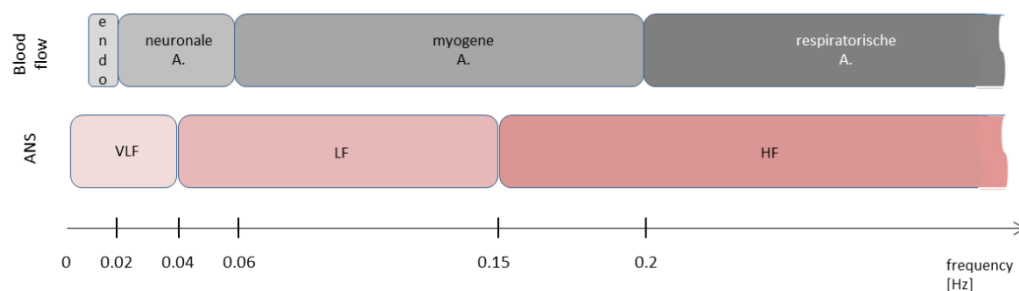


Abb. 41: Korrespondierende Frequenzbereiche etablierter Frequenzbänder zur Analyse der Mikrozirkulation und der HRV.

Ein limitierender Faktor dieser Studie ist die relativ geringe Anzahl der Probanden und Patienten. Dies gilt insbesondere für die Betrachtung der geschlechts- und altersabhängigen Subanalysen. Aufgrund dessen müssen die Ergebnisse in einer größeren Studie validiert werden. Die hier vorgestellten Ergebnisse resultieren aus der Anwendung der Short-Time-Fourier-Transformation. Diese hat den Nachteil, dass man immer einen Kompromiss aus geeigneter Frequenz- und Zeitauflösung in Kauf nehmen muss. Hier könnten andere Zeit-Frequenz-Verfahren zum Einsatz kommen, beispielsweise die Wavelet-Transformation, die diesen Nachteil nicht aufweist. Ein weiterer einschränkender Faktor ist die relativ geringe Signaldauer, welche die Aussagekraft der Ergebnisse des endothelialen Frequenzbereiches als extrem niedrigen Frequenzbereich limitiert.

Zusammenfassend lässt sich eine Reduktion der Interaktion zwischen autonomer Regulation und Mikrozirkulation in schizophrenen Patienten feststellen. Die permanent erhöhte Herzfrequenz sowie die erhöhte Blutdruckvariabilität dieser Patienten sind korreliert mit einer erhöhten peripheren sympathischen Aktivierung.

7. Zusammenfassung und Ausblick

Bisherige Analysen von kardiovaskulären Signalen bezogen sich häufig auf die Bewertung des Rhythmus bzw. der Variabilität verschiedener dieser Signale, beispielsweise in Form der HRV- oder BPV-Analyse. Auf der anderen Seite existieren bereits einige Methoden zur Analyse der Morphologie dieser Signale, welche bereits in klinischen Studien einen Beitrag zum Verständnis bzw. zur Diagnose verschiedener kardiovaskulärer Erkrankungen leisten konnten. Die Untersuchung der zeitlichen Veränderung der Morphologie jedoch, z.B. von EKG-Parametern, erfolgte bisher nur bei wenigen Komponenten solcher kardiovaskulärer Signale. Auch die Analyse der Interaktionen und Zusammenhänge zwischen morphologischen und rhythmischen Eigenschaften wurde bisher nur in geringem Maß betrachtet.

Die Zielstellung dieses Promotionsvorhabens lag daher in der umfangreichen Analyse der zeitlichen Variabilität morphologischer Eigenschaften des EKG und der nichtinvasiven kontinuierlichen Blutdruckkurve sowie deren Interaktion mit rhythmischen Charakteristika dieser Signale. Daraus sollten möglichst geeignete Parameter abgeleitet werden, um ausgewählte Aspekte der Veränderungen des Herz-Kreislauf-Systems von Patienten mit Schizophrenie sowie Patienten mit rezidivierendem Vorhofflimmern zu beschreiben. Hierauf aufbauend sollten Schlussfolgerungen gezogen werden, welche zum Verständnis für das erhöhte Risiko für das Auftreten bzw. die Progression einer kardiovaskulären Erkrankung bei diesen Patienten beitragen können.

Entwicklung und Etablierung neuer Methoden zur Interaktionsanalyse

Zur Analyse der Interaktion der Morphologie mit der Herzfrequenz wurde das neue Verfahren der DSCA eingeführt. Die DSCA ermöglicht es, nicht nur sehr kurze momentane Interaktionen zu betrachten, sondern durch die Erzeugung von Verzögerungen zwischen zwei Signalen, auch die längeren zeitlichen Beeinflussungen der Signale zueinander zu analysieren.

Anhand simulierter Daten wurde zunächst die Fähigkeit der DSCA zur Differenzierung verschiedener Kopplungsstärken und -richtungen gezeigt. Anschließende Surrogatanalysen konnten den Nachweis erbringen, dass die Parameter der DSCA tatsächlich eine qualitative Aussage über die Kopplungseigenschaften zwischen zwei Signalen treffen.

Ein weiteres im Rahmen dieser Promotionsarbeit neu entwickeltes Verfahren zur lokalen kurzfristigen Interaktionsanalyse ist die sogenannte Morphologic Turbulence. Diese untersucht das Verhalten der morphologischen Parameter bei schwellwertabhängigen Schwankungen der Herzfrequenz.

Letztendlich wurde während dieses Promotionsprojektes ebenfalls die periphere Mikrozirkulation betrachtet, da sie einen bedeutenden Einfluss auf die kardiovaskuläre Regulation im Rahmen der Einstellung des adäquaten Blutdrucks hat.

Mit Hilfe dieser zwei neuen Verfahren sowie einiger bereits etablierter Methoden konnten für die zwei betrachteten Patientengruppen folgende Erkenntnisse erlangt werden:

Patienten mit Schizophrenie

1. Die HRV-Analyse zeigte eine erhöhte mittlere Herzfrequenz sowie eine eingeschränkte HRV im linearen Zeit- und Frequenzbereich sowie im nichtlinearen Bereich im Gegensatz zu gesunden Kontrollen und bestätigt somit bereits in der Literatur beschriebene Aussagen [117, 120, 121]. Es konnte keine veränderte BPV festgestellt werden.
2. Die univariate Analyse der EKG-Parameter zeigte deutliche Morphologie-Veränderungen der P-Welle und der S-Zacke. Im Allgemeinen weisen die EKG-Amplituden eine Reduzierung und die EKG-Intervall-Dauern eine Erhöhung ihrer Gesamtvariabilität auf. Die univariate Analyse der Blutdruckkurve ergab eine signifikant verkürzte Dauer bis zum Erreichen des systolischen Maximums und eine allgemeine Einschränkung der Variabilitätsparameter auf. Dies deutet möglicherweise auf eine erhöhte Steifigkeit der Arterien hin.
3. Die Anwendung der DSCA auf EKG-Parameter zeigte ebenfalls hochsignifikante Veränderungen im Bereich der Interaktion der P-Welle sowie der S-Zacke mit der Herzfrequenz. Dies ermöglichte eine Klassifikation der Gruppen mit einem $AUC > 0,85$. Die Anwendung der DSCA auf Parameter der Blutdruckkurve wies auf deutliche Unterschiede, vor allem im vorderen Teil der Anspannungs- und Austreibungsphase, hin. Mit diesen DSCA-Parametern konnte eine Differenzierung beider Gruppen mit einem $AUC > 0,9$ erreicht werden. Im Rahmen dieser Analysen konnte mittels Surrogatdaten nachgewiesen werden, dass die DSCA sowohl lineare als auch nichtlineare Kopplungseigenschaften erfassen kann.
4. Die Anwendung der MorphT zeigt, dass die Parameter der Blutdruckkurve sensibler auf Schwankungen der Herzfrequenz reagieren als die Parameter des EKG. Am stärksten von Veränderungen betroffen war die S-Zacken-Amplitude. Es konnten ausschließlich mit der MorphT hochgradige Unterschiede im Verhalten der QTc-Dauer gefunden werden. Hinweise auf eine erhöhte QT-Variabilität sind in der Literatur bereits beschrieben [99], konnten aber in der univariaten Analyse nicht bestätigt werden.
5. Die Mikrozirkulation ist gegenüber gesunden Personen signifikant verändert. Diese Veränderungen des Blutflusses können mit Hilfe der spektralen Analyse des LDF-Signals detektiert werden. Wesentliche Modifikationen der globalen hämodynamischen Prozesse spiegeln sich im respiratorischen und kardialen Frequenzbereich wider und können mittels bereits etablierter Spektralanalyse-Algorithmen teilweise bereits unter Ruhebedingungen erfasst werden. Die Beeinträchtigungen der lokalen endothelialen, neuronalen und myogenen Regulationsmechanismen jedoch sind nur durch die Anwendung der neuentwickelten SSA-Methode nachweisbar. Weiterhin

wurde demonstriert, dass die Mikrozirkulation in unterschiedlichen Gewebetiefen verschiedenartig gestört wird, wobei die Veränderungen in der tieferen Gewebeschicht deutlicher erkennbar werden. Des Weiteren wurde eine starke Alters- und Geschlechtsabhängigkeit der spektralen Parameter des LDF-Signals bewiesen.

Patienten mit rezidivierendem Vorhofflimmern

Auch die Analyse der Patienten mit rezidivierendem Vorhofflimmern nach Kardioversion gegenüber Patienten mit stabilem Sinusrhythmus führte zu interessanten Ergebnissen.

1. Die univariate Betrachtung der HRV und BPV sowie der morphologischen Parameter der P-Welle zeigte nur gering ausgeprägte Unterschiede. Im Gegensatz dazu war die Interaktion sowohl zwischen Herzfrequenz und systolischem Blutdruck als auch zwischen Herzfrequenz und P-Amplitude bzw. P-Dauer stark verändert.
2. Die Interaktion zwischen Herzfrequenz und Blutdruck wurde mit verschiedenen Verfahren untersucht, wobei die Kombination eines Parameters der JSD mit einem Parameter der DSCA die bestmögliche Klassifizierung beider Gruppen mit einer Sensitivität von 100% und einer Spezifität von 87% erzielte. Die Ergebnisse spiegeln dabei eine eingeschränkte Variabilität der kurz- und mittelfristigen Regulation wider, welche mit einer verminderten Baroreflexsensitivität der Rezidivgruppe assoziiert sein kann.
3. Die DSCA-Parameter aus der P-Wellen-Morphologie weisen die größtmögliche Trennbarkeit der Gruppen von 100% auf. Die höhere Variabilität der Interaktion Herzfrequenz/P-Dauer wird wahrscheinlich verursacht durch die erhöhte Heterogenität der Refraktärdauer, die als Grund für das Wiedereintreten von VHF gilt [149, 150]. Gleichzeitig tritt eine verminderte Regulation zwischen Herzfrequenz und P-Amplitude auf.

Diskussion

Schizophrene Patienten haben ein stark erhöhtes Risiko, an einer kardiovaskulären Erkrankung bzw. an einem kardiovaskulären Ereignis zu versterben. Die besonderen Veränderungen der P-Welle lassen eine erhöhte Neigung der schizophrenen Patienten zu Vorhofflimmern vermuten. Bisher gibt es aber keine Belege in der Literatur, dass Schizophrenie mit dem vermehrten Auftreten von Vorhofflimmern in Verbindung steht. Es gibt bereits Hinweise auf ähnliche Veränderungen der P-Wellen-Morphologie in beiden Patientengruppen. In Patienten mit Schizophrenie wurde ebenfalls eine signifikante Verlängerung der P-Wellen-Dispersion nach Durchführung einer Elektrokonvulsionstherapie beobachtet [188]. Die Autoren vermuten bei diesen Patienten aufgrund der veränderten intra- und interatrialen Leitungsverzögerung sowie der heterogenen Ausbreitung des Sinusimpulses ebenfalls eine Neigung zu Vorhofflimmern, wobei zu dieser Studie keine Aussage über den Effekt der Therapie gemacht werden konnte. In einer weiterführenden Studie wurde daraufhin die P-Wellen-Dispersion auch bei wenigen unmedizierten schizophrenen Patienten untersucht. In dieser Studie konnte ebenfalls eine Verlängerung der P-Wellen-Dauer gegenüber einer

gesunden Kontrollgruppe festgestellt werden [189]. Dies erhärtet die These, dass durch die Schizophrenie eine Veränderung der atrialen Leitung ausgelöst wird und diese Patienten einem höheren Risiko von Vorhofflimmern ausgesetzt sind.

Eine wichtige Rolle bei der langfristigen Blutdruckregulation spielen die atrialen natriuretischen Peptide (ANP). Diese werden bei einer Dehnung der Vorhofwand durch Volumenerhöhung aus den atrialen Myozyten freigesetzt und bewirken eine Verminderung der vasokonstriktiven und anti-diuretischen Wirkung des Renin-Angiotensin-Systems. Durch eine vermehrte Durchblutung der Nieren und einer daraus resultierenden erhöhten Flüssigkeitsausscheidung wird so versucht, einen normalen Blutdruck wiederherzustellen. Diese ANP sind in erhöhter Konzentration im Blut sowohl von AF-Patienten [190, 191] als auch von schizophrenen Patienten nachgewiesen worden [192].

Eine andere Studie konnte ein signifikant erhöhtes Level der Aktivität des Renin-Angiotensin-Systems in chronisch schizophrenen Patienten nachweisen [193]. Dieses bewirkt eine erhöhte Sekretion von ADH, welches ebenfalls eine wesentliche Rolle bei der langfristigen Regulation des Volumenhaushalts zur Stabilisierung des Blutdrucks spielt und im Zusammenhang mit dem bei schizophrenen Patienten beobachteten Phänomen der Polydipsie steht [193, 194].

Eine der häufigsten und schwerwiegendsten Komplikationen von Vorhofflimmern ist das Auftreten eines ischämischen Schlaganfalls. Das Risiko hierfür ist bei Patienten mit Vorhofflimmern 5fach erhöht [142]. Auch bei schizophrenen Patienten konnte teilweise ein erhöhtes Risiko nachgewiesen werden. In einer 5 Jahres Follow-up Studie, war das Risiko einen Schlaganfall zu erleiden, 1.13fach erhöht gegenüber einer Kontrollgruppe. Die Wahrscheinlichkeit, an diesem Schlaganfall zu versterben war ebenfalls signifikant höher [195]. Eine frühere Studie zeigte sogar ein 2fach erhöhtes Risiko eines Schlaganfalls in schizophrenen Patienten unter 45 Jahren auf. Interessanterweise war dieses Risiko besonders bei jungen Frauen höher als bei Männern [196].

Ein weiterer Hinweis auf das Vorliegen einer kardiovaskulären Veränderung ist das stark modifizierte Verhalten der S-Zacken-Amplitude. Dies spielt insbesondere bei der Erkennung der Links- aber auch der Rechtsherzhypertrophie eine Rolle. Eine ventrikuläre Hypertrophie gilt als starker prognostischer Marker für ein erhöhtes Mortalitätsrisiko [197]. Bisher gibt es aber in der Literatur keine Hinweise auf das vermehrte Auftreten solcher Hypertrophien bei Erkrankung an Schizophrenie. Allerdings stehen einige psychopharmazeutische Wirkstoffe, vor allem Clozapine, im Verdacht, das Entstehen einer Hypertrophie im Zusammenhang mit einer dilatativen Kardiomyopathie zu begünstigen [198]. Die Patienten dieser Studie waren jedoch unmediziert, so dass dies keinen Einfluss auf die Ergebnisse dieser Arbeit haben sollte.

Die veränderte Variabilität des QTc-Intervalls kann ebenfalls im Zusammenhang mit einem erhöhten Mortalitätsrisiko stehen, so wird ein erhöhter QTVI mit einer vermehrten Repolarisations-Labilität assoziiert, welche wiederum ein Auftreten von schwerwiegenden Arrhythmien induzieren kann [94]. Eine erhöhte

Sympathikusaktivität, wie sie bei Schizophrenie vorliegt, kann hier ursächlich sein [98].

Abschließend zeigte die Analyse der Morphologie der Blutdruckkurve sowie der Mikrozirkulation pathologische Veränderungen der Gefäßeigenschaften und der Regulation der Mikrozirkulation. Sowohl eine erhöhte Starrheit der Arterien als auch das Auftreten einer endothelialen Dysfunktion können demnach zusätzliche prognostische Indikatoren für das Auftreten von kardiovaskulären Erkrankungen bzw. Ereignissen bei schizophrenen Patienten sein.

Limitationen

Limitierend für die in dieser Arbeit eingesetzten etablierten und neuen Verfahren ist die Anforderung an die hohe Qualität der Signale. Die Extraktion der morphologischen Parameter-Zeitreihen bedingt eine sehr hohe Güte der Original-EKGs und Blutdruckdaten. Da diese bei vielen Datensätzen nicht kontinuierlich gegeben war, mussten diese aus der jeweiligen Analyse ausgeschlossen werden. Dies führte zu einem zu einer stark reduzierten Anzahl an auswertbaren Datensets bei einigen Parametern, zum anderen waren nur von sehr wenigen Probanden vollständig alle Parameter vorhanden, so dass eine multivariate Analyse, beispielsweise durch eine Kombination verschiedener EKG-Indices, nicht möglich war. Des Weiteren führt die hohe Anzahl an extrahierten Indices, vor allem aus der DSCA, hinsichtlich der Signifikanzen zu einem Problem bezüglich des multiplen Testens. Hier wurde versucht, diesem durch Senkung des Signifikanzlevels sowie der Kreuzvalidierung der Ergebnisse der Diskriminanzfunktion entgegenzuwirken. Außerdem wäre es möglich, die Parameterextraktion bezüglich der Parameterkategorien und der Anzahl der Verschiebungen auf eine wesentlich geringere Anzahl einzuschränken. Eine Vorselektion durch beispielsweise einfache Kreuzkorrelationen wäre hier denkbar. Hieraus ergibt sich die Notwendigkeit der Durchführung einer prospektiven Studie an einem weitaus größeren Patientenkollektiv. Neben den hier angewandten Methoden kämen noch einige weitere in Frage, um die Interaktionen zwischen EKG und Blutdruck bzw. EKG und Morphologie zu untersuchen, beispielsweise die Mutual Information Analysis oder die Bewertung der Cross-Conditional Entropy. Diese könnten weitere Informationen zur Bewertung der autonomen Regulation und insbesondere der Interaktion zwischen Morphologie und Rhythmus geben.

Zusammenfassend konnte bei beiden Patientengruppen, Patienten mit Schizophrenie und Patienten mit rezidivierendem Vorhofflimmern, ein verändertes Verhalten der autonomen Regulation in Verbindung mit der Morphologie des EKGs bzw. der Blutdruckkurve gezeigt werden. Auch das Zusammenwirken verschiedener kardiovaskulärer Signale ist in diesen Patientengruppen beeinträchtigt bzw. modifiziert. Dieses steht möglicherweise in Zusammenhang mit dem vermehrten Auftreten einer kardiovaskulären Erkrankung bzw. eines kardiovaskulären Ereignisses. Hierzu wurden zwei neue Verfahren zur Interaktionsanalyse zweier Zeitreihen vorgestellt, die DSCA und die MorphT. Des Weiteren wurde ein neuer Algorithmus zur detaillierten

dynamischen Analyse der Mikrozirkulation entwickelt. Die zugrundeliegenden physiologischen Zusammenhänge und Veränderungen können im Rahmen dieser vorrangig methodisch-technischen Promotionsarbeit nur ansatzweise interpretiert werden und müssen in weiteren klinischen Studien untersucht und aufgeklärt werden. Eine Anwendung dieser Verfahren auf weitere Signale bzw. andere Patientengruppen ist möglich und könnte zu einer Erweiterung des Verständnisses der hochkomplexen autonomen Regulation des Herz-Kreislauf-Systems aber auch anderen Systeme führen.

Literaturliste

- [1] R. E. Kleiger, J. P. Miller, J. T. Bigger, Jr., and A. J. Moss, "Decreased heart rate variability and its association with increased mortality after acute myocardial infarction," *Am J Cardiol*, vol. 59, pp. 256-62, Feb 1 1987.
- [2] J. T. Bigger, Jr., J. L. Fleiss, R. C. Steinman, L. M. Rolnitzky, R. E. Kleiger, and J. N. Rottman, "Frequency domain measures of heart period variability and mortality after myocardial infarction," *Circulation*, vol. 85, pp. 164-71, Jan 1992.
- [3] T. H. Makikallio, T. Ristimäe, K. E. Airaksinen, C. K. Peng, A. L. Goldberger, and H. V. Huikuri, "Heart rate dynamics in patients with stable angina pectoris and utility of fractal and complexity measures," *Am J Cardiol*, vol. 81, pp. 27-31, Jan 1 1998.
- [4] T. H. Makikallio, S. Hoiber, L. Kober, C. Torp-Pedersen, C. K. Peng, A. L. Goldberger, *et al.*, "Fractal analysis of heart rate dynamics as a predictor of mortality in patients with depressed left ventricular function after acute myocardial infarction. TRACE Investigators. TRAndolapril Cardiac Evaluation," *Am J Cardiol*, vol. 83, pp. 836-9, Mar 15 1999.
- [5] M. Baumert, T. Walther, J. Hopfe, H. Stepan, R. Faber, and A. Voss, "Joint symbolic dynamic analysis of beat-to-beat interactions of heart rate and systolic blood pressure in normal pregnancy," *Med Biol Eng Comput*, vol. 40, pp. 241-5, Mar 2002.
- [6] A. Porta, G. Baselli, F. Lombardi, N. Montano, A. Malliani, and S. Cerutti, "Conditional entropy approach for the evaluation of the coupling strength," *Biol Cybern*, vol. 81, pp. 119-29, Aug 1999.
- [7] M. Palus and A. Stefanovska, "Direction of coupling from phases of interacting oscillators: an information-theoretic approach," *Phys Rev E Stat Nonlin Soft Matter Phys*, vol. 67, p. 055201, May 2003.
- [8] H. C. Bazett, "An analysis of the time-relations of electrocardiograms," *Heart Rhythm*, vol. 7, pp. 353-70, 1920.
- [9] J. McGrath, S. Saha, J. Welham, O. El Saadi, C. MacCauley, and D. Chant, "A systematic review of the incidence of schizophrenia: the distribution of rates and the influence of sex, urbanicity, migrant status and methodology," *BMC Med*, vol. 2, p. 13, Apr 28 2004.
- [10] S. Saha, D. Chant, J. Welham, and J. McGrath, "A systematic review of the prevalence of schizophrenia," *PLoS Med*, vol. 2, p. e141, May 2005.
- [11] C. Enger, L. Weatherby, R. F. Reynolds, D. B. Glasser, and A. M. Walker, "Serious cardiovascular events and mortality among patients with schizophrenia," *J Nerv Ment Dis*, vol. 192, pp. 19-27, Jan 2004.

- [12] S. Brown, H. Inskip, and B. Barraclough, "Causes of the excess mortality of schizophrenia," *Br J Psychiatry*, vol. 177, pp. 212-7, Sep 2000.
- [13] A. European Heart Rhythm, S. European Association for Cardio-Thoracic, A. J. Camm, P. Kirchhof, G. Y. Lip, U. Schotten, *et al.*, "Guidelines for the management of atrial fibrillation: the Task Force for the Management of Atrial Fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC)," *Eur Heart J*, vol. 31, pp. 2369-429, Oct 2010.
- [14] E. Bertaglia, F. Zoppo, C. Bonanno, N. Pellizzari, N. Frigato, and P. Pascotto, "Autonomic modulation of the sinus node following electrical cardioversion of persistent atrial fibrillation: relation with early recurrence," *Int J Cardiol*, vol. 102, pp. 219-23, Jul 10 2005.
- [15] S. Vikman, T. H. Makikallio, S. Yli-Mayry, M. Nurmi, K. E. Airaksinen, and H. V. Huikuri, "Heart rate variability and recurrence of atrial fibrillation after electrical cardioversion," *Ann Med*, vol. 35, pp. 36-42, 2003.
- [16] P. Deetjen and E. J. Speckmann, *Physiologie*: Urban&Schwarzenberg, 1994.
- [17] G. Thews and P. Vaupel, *Vegetative Physiologie*, 5. Auflage ed.: Springer, 2005.
- [18] A. Voss, S. Schulz, R. Schroeder, M. Baumert, and P. Caminal, "Methods derived from nonlinear dynamics for analysing heart rate variability," *Philos Trans A Math Phys Eng Sci*, vol. 367, pp. 277-96, Jan 28 2009.
- [19] H. P. Schuster and H. J. Trappe, *EKG-Kurs für Isabel*, 5 ed.: Thieme, Stuttgart, 2009.
- [20] B. Diourte, J. P. Siche, V. Comparat, J. P. Baguet, and J. M. Mallion, "Study of arterial blood pressure by a Windkessel-type model: influence of arterial functional properties," *Comput Methods Programs Biomed*, vol. 60, pp. 11-22, Jul 1999.
- [21] W. W. Nichols, S. J. Denardo, I. B. Wilkinson, C. M. McEniery, J. Cockcroft, and M. F. O'Rourke, "Effects of arterial stiffness, pulse wave velocity, and wave reflections on the central aortic pressure waveform," *J Clin Hypertens (Greenwich)*, vol. 10, pp. 295-303, Apr 2008.
- [22] J. Penaz, "Photoelectric measurement of blood pressure, volume and flow in the finger.," *Digest of the 10th International Conference on Medical and Biological Engineering*, 1973.
- [23] K. H. Wesseling, J. J. Settels, G. M. van der Hoeven, J. A. Nijboer, M. W. Butijn, and J. C. Dorlas, "Effects of peripheral vasoconstriction on the measurement of blood pressure in a finger," *Cardiovasc Res*, vol. 19, pp. 139-45, Mar 1985.

- [24] B. P. Imholz, W. Wieling, G. J. Langewouters, and G. A. van Montfrans, "Continuous finger arterial pressure: utility in the cardiovascular laboratory," *Clin Auton Res*, vol. 1, pp. 43-53, Mar 1991.
- [25] B. P. Imholz, W. Wieling, G. A. van Montfrans, and K. H. Wesseling, "Fifteen years experience with finger arterial pressure monitoring: assessment of the technology," *Cardiovasc Res*, vol. 38, pp. 605-16, Jun 1998.
- [26] M. D. Stern, D. L. Lappe, P. D. Bowen, J. E. Chimosky, G. A. Holloway, Jr., H. R. Keiser, *et al.*, "Continuous measurement of tissue blood flow by laser-Doppler spectroscopy," *Am J Physiol*, vol. 232, pp. H441-8, Apr 1977.
- [27] C. Riva, B. Ross, and G. B. Benedek, "Laser Doppler measurements of blood flow in capillary tubes and retinal arteries," *Invest Ophthalmol*, vol. 11, pp. 936-44, Nov 1972.
- [28] G. Belcaro, S. Vasdekis, A. Rulo, and A. N. Nicolaides, "Evaluation of skin blood flow and venoarteriolar response in patients with diabetes and peripheral vascular disease by laser Doppler flowmetry," *Angiology*, vol. 40, pp. 953-7, Nov 1989.
- [29] M. Mars, A. McKune, and J. V. Robbs, "A comparison of laser Doppler fluxmetry and transcutaneous oxygen pressure measurement in the dysvascular patient requiring amputation," *Eur J Vasc Endovasc Surg*, vol. 16, pp. 53-8, Jul 1998.
- [30] M. Rossi and A. Carpi, "Skin microcirculation in peripheral arterial obliterative disease," *Biomed Pharmacother*, vol. 58, pp. 427-31, Oct 2004.
- [31] M. Rossi, A. Carpi, C. Di Maria, F. Galetta, and G. Santoro, "Spectral analysis of laser Doppler skin blood flow oscillations in human essential arterial hypertension," *Microvasc Res*, vol. 72, pp. 34-41, Jul-Sep 2006.
- [32] W. M. Bayliss, "On the local reactions of the arterial wall to changes of internal pressure," *J Physiol*, vol. 28, pp. 220-31, May 28 1902.
- [33] M. Baumert, L. Brechtel, J. Lock, M. Hermsdorf, R. Wolff, V. Baier, *et al.*, "Heart rate variability, blood pressure variability, and baroreflex sensitivity in overtrained athletes," *Clin J Sport Med*, vol. 16, pp. 412-7, Sep 2006.
- [34] A. Voss, M. Goernig, R. Schroeder, S. Truebner, A. Schirdewan, and H. R. Figulla, "Blood pressure variability as sign of autonomic imbalance in patients with idiopathic dilated cardiomyopathy," *Pacing Clin Electrophysiol*, vol. 35, pp. 471-9, Apr 2012.
- [35] J. Lazaro, E. Gil, J. M. Vergara, and P. Laguna, "Pulse rate variability analysis for discrimination of sleep-apnea-related decreases in the amplitude fluctuations of pulse photoplethysmographic signal in children," *IEEE J Biomed Health Inform*, vol. 18, pp. 240-6, Jan 2014.

- [36] Y. B. Park, Y. J. Park, and Y. I. Ko, "Relationships of pulse waveform parameters to mood states and chronic fatigue," *J Altern Complement Med*, vol. 18, pp. 1050-60, Nov 2012.
- [37] W. B. Fye, "A history of the origin, evolution, and impact of electrocardiography," *Am J Cardiol*, vol. 73, pp. 937-49, May 15 1994.
- [38] "Heart rate variability. Standards of measurement, physiological interpretation, and clinical use. Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology," *Eur Heart J*, vol. 17, pp. 354-81, Mar 1996.
- [39] J. T. Bigger, Jr., J. L. Fleiss, L. M. Rolnitzky, and R. C. Steinman, "Frequency domain measures of heart period variability to assess risk late after myocardial infarction," *J Am Coll Cardiol*, vol. 21, pp. 729-36, Mar 1 1993.
- [40] G. Zuanetti, J. M. Neilson, R. Latini, E. Santoro, A. P. Maggioni, and D. J. Ewing, "Prognostic significance of heart rate variability in post-myocardial infarction patients in the fibrinolytic era. The GISSI-2 results. Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell' Infarto Miocardico," *Circulation*, vol. 94, pp. 432-6, Aug 1 1996.
- [41] J. Nolan, P. D. Batin, R. Andrews, S. J. Lindsay, P. Brooksby, M. Mullen, *et al.*, "Prospective study of heart rate variability and mortality in chronic heart failure: results of the United Kingdom heart failure evaluation and assessment of risk trial (UK-heart)," *Circulation*, vol. 98, pp. 1510-6, Oct 13 1998.
- [42] J. Hadamard, "Les surfaces a' courbures oppose'es et leurs lignes geode'siques.," *J. Math. Pures Appl.*, vol. 4, pp. 27-73, 1898.
- [43] J. Kurths, A. Voss, P. Saparin, A. Witt, H. J. Kleiner, and N. Wessel, "Quantitative analysis of heart rate variability," *Chaos*, vol. 5, pp. 88-94, Mar 1995.
- [44] A. Voss, J. Kurths, H. J. Kleiner, A. Witt, N. Wessel, P. Saparin, *et al.*, "The application of methods of non-linear dynamics for the improved and predictive recognition of patients threatened by sudden cardiac death," *Cardiovasc Res*, vol. 31, pp. 419-33, Mar 1996.
- [45] A. Voss, K. Hnatkova, N. Wessel, J. Kurths, A. Sander, A. Schirdewan, *et al.*, "Multiparametric analysis of heart rate variability used for risk stratification among survivors of acute myocardial infarction," *Pacing Clin Electrophysiol*, vol. 21, pp. 186-92, Jan 1998.
- [46] A. Porta, S. Guzzetti, N. Montano, R. Furlan, M. Pagani, A. Malliani, *et al.*, "Entropy, entropy rate, and pattern classification as tools to typify complexity in short heart period variability series," *IEEE Trans Biomed Eng*, vol. 48, pp. 1282-91, Nov 2001.
- [47] A. Porta, E. Tobaldini, S. Guzzetti, R. Furlan, N. Montano, and T. Gneccchi-Ruscione, "Assessment of cardiac autonomic modulation during graded

head-up tilt by symbolic analysis of heart rate variability," *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, vol. 293, pp. H702-8, Jul 2007.

[48] S. Guzzetti, E. Borroni, P. E. Garbelli, E. Ceriani, P. Della Bella, N. Montano, *et al.*, "Symbolic dynamics of heart rate variability: a probe to investigate cardiac autonomic modulation," *Circulation*, vol. 112, pp. 465-70, Jul 26 2005.

[49] J. P. Saul, P. Albrecht, R. D. Berger, and R. J. Cohen, "Analysis of long term heart rate variability: methods, 1/f scaling and implications," *Comput Cardiol*, vol. 14, pp. 419-22, 1988.

[50] J. T. Bigger, Jr., R. C. Steinman, L. M. Rolnitzky, J. L. Fleiss, P. Albrecht, and R. J. Cohen, "Power law behavior of RR-interval variability in healthy middle-aged persons, patients with recent acute myocardial infarction, and patients with heart transplants," *Circulation*, vol. 93, pp. 2142-51, Jun 15 1996.

[51] H. V. Huikuri, T. H. Makikallio, C. K. Peng, A. L. Goldberger, U. Hintze, and M. Moller, "Fractal correlation properties of R-R interval dynamics and mortality in patients with depressed left ventricular function after an acute myocardial infarction," *Circulation*, vol. 101, pp. 47-53, Jan 4-11 2000.

[52] P. C. Ivanov, L. A. Amaral, A. L. Goldberger, S. Havlin, M. G. Rosenblum, Z. R. Struzik, *et al.*, "Multifractality in human heartbeat dynamics," *Nature*, vol. 399, pp. 461-5, Jun 3 1999.

[53] T. H. Makikallio, T. Seppanen, M. Niemela, K. E. Airaksinen, M. Tulppo, and H. V. Huikuri, "Abnormalities in beat to beat complexity of heart rate dynamics in patients with a previous myocardial infarction," *J Am Coll Cardiol*, vol. 28, pp. 1005-11, Oct 1996.

[54] K. K. Ho, G. B. Moody, C. K. Peng, J. E. Mietus, M. G. Larson, D. Levy, *et al.*, "Predicting survival in heart failure case and control subjects by use of fully automated methods for deriving nonlinear and conventional indices of heart rate dynamics," *Circulation*, vol. 96, pp. 842-8, Aug 5 1997.

[55] D. E. Lake, J. S. Richman, M. P. Griffin, and J. R. Moorman, "Sample entropy analysis of neonatal heart rate variability," *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*, vol. 283, pp. R789-97, Sep 2002.

[56] V. Tuzcu, S. Nas, T. Borklu, and A. Ugur, "Decrease in the heart rate complexity prior to the onset of atrial fibrillation," *Europace*, vol. 8, pp. 398-402, Jun 2006.

[57] M. Costa, A. L. Goldberger, and C. K. Peng, "Multiscale entropy analysis of complex physiologic time series," *Phys Rev Lett*, vol. 89, p. 068102, Aug 5 2002.

[58] M. Costa, A. L. Goldberger, and C. K. Peng, "Multiscale entropy analysis of biological signals," *Phys Rev E Stat Nonlin Soft Matter Phys*, vol. 71, p. 021906, Feb 2005.

- [59] P. W. Kamen, H. Krum, and A. M. Tonkin, "Poincare plot of heart rate variability allows quantitative display of parasympathetic nervous activity in humans," *Clin Sci (Lond)*, vol. 91, pp. 201-8, Aug 1996.
- [60] M. Brennan, M. Palaniswami, and P. Kamen, "Poincare plot interpretation using a physiological model of HRV based on a network of oscillators," *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, vol. 283, pp. H1873-86, Nov 2002.
- [61] P. Guzik, J. Piskorski, T. Krauze, R. Schneider, K. H. Wesseling, A. Wykretowicz, *et al.*, "Correlations between the Poincare plot and conventional heart rate variability parameters assessed during paced breathing," *J Physiol Sci*, vol. 57, pp. 63-71, Feb 2007.
- [62] A. Voss, C. Fischer, R. Schroeder, H. R. Figulla, and M. Goernig, "Segmented Poincare plot analysis for risk stratification in patients with dilated cardiomyopathy," *Methods Inf Med*, vol. 49, pp. 511-5, 2010.
- [63] M. M. Kabir, D. A. Saint, E. Nalivaiko, D. Abbott, A. Voss, and M. Baumert, "Quantification of cardiorespiratory interactions based on joint symbolic dynamics," *Ann Biomed Eng*, vol. 39, pp. 2604-14, Oct 2011.
- [64] P. Caminal, B. F. Giraldo, M. Vallverdu, S. Benito, R. Schroeder, and A. Voss, "Symbolic dynamic analysis of relations between cardiac and breathing cycles in patients on weaning trials," *Ann Biomed Eng*, vol. 38, pp. 2542-52, Aug 2010.
- [65] S. Schulz, N. Tupaika, S. Berger, J. Haueisen, K. J. Bar, and A. Voss, "Cardiovascular coupling analysis with high-resolution joint symbolic dynamics in patients suffering from acute schizophrenia," *Physiol Meas*, vol. 34, pp. 883-901, Aug 2013.
- [66] N. Wessel, A. Suhrbier, R. Riedl, N. Marwan, H. Malberg, G. Bretthauer, *et al.*, "Detection of time-delayed interactions in biosignals using symbolic coupling traces " *EPL*, vol. 87, 2009.
- [67] A. Suhrbier, M. Riedl, H. Malberg, T. Penzel, G. Bretthauer, J. Kurths, *et al.*, "Cardiovascular regulation during sleep quantified by symbolic coupling traces," *Chaos*, vol. 20, p. 045124, Dec 2010.
- [68] C. E. Shannon, "A mathematical theory of communication.," *Bell System Technical Journal*, vol. 27, pp. 379-423, 623-656, 1948.
- [69] D. Hoyer, B. Pompe, K. H. Chon, H. Hardraht, C. Wicher, and U. Zwiener, "Mutual information function assesses autonomic information flow of heart rate dynamics at different time scales," *IEEE Trans Biomed Eng*, vol. 52, pp. 584-92, Apr 2005.
- [70] D. Hoyer, U. Leder, H. Hoyer, B. Pompe, M. Sommer, and U. Zwiener, "Mutual information and phase dependencies: measures of reduced nonlinear cardiorespiratory interactions after myocardial infarction," *Med Eng Phys*, vol. 24, pp. 33-43, Jan 2002.

- [71] A. Porta, S. Guzzetti, N. Montano, M. Pagani, V. Somers, A. Malliani, *et al.*, "Information domain analysis of cardiovascular variability signals: evaluation of regularity, synchronisation and co-ordination," *Med Biol Eng Comput*, vol. 38, pp. 180-8, Mar 2000.
- [72] A. Porta, A. M. Catai, A. C. Takahashi, V. Magagnin, T. Bassani, E. Tobaldini, *et al.*, "Causal relationships between heart period and systolic arterial pressure during graded head-up tilt," *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*, vol. 300, pp. R378-86, Feb 2011.
- [73] D. Darbar, A. Jahangir, S. C. Hammill, and B. J. Gersh, "P wave signal-averaged electrocardiography to identify risk for atrial fibrillation," *Pacing Clin Electrophysiol*, vol. 25, pp. 1447-53, Oct 2002.
- [74] M. Fukunami, T. Yamada, M. Ohmori, K. Kumagai, K. Umemoto, A. Sakai, *et al.*, "Detection of patients at risk for paroxysmal atrial fibrillation during sinus rhythm by P wave-triggered signal-averaged electrocardiogram," *Circulation*, vol. 83, pp. 162-9, Jan 1991.
- [75] T. Yamada, M. Fukunami, M. Ohmori, K. Kumagai, A. Sakai, N. Kondoh, *et al.*, "Characteristics of frequency content of atrial signal-averaged electrocardiograms during sinus rhythm in patients with paroxysmal atrial fibrillation," *J Am Coll Cardiol*, vol. 19, pp. 559-63, Mar 1 1992.
- [76] M. E. Josephson, J. A. Kastor, and J. Morganroth, "Electrocardiographic left atrial enlargement. Electrophysiologic, echocardiographic and hemodynamic correlates," *Am J Cardiol*, vol. 39, pp. 967-71, Jun 1977.
- [77] A. A. Babaev, M. E. Vloka, R. Sadurski, and J. S. Steinberg, "Influence of age on atrial activation as measured by the P-wave signal-averaged electrocardiogram," *Am J Cardiol*, vol. 86, pp. 692-5, A9, Sep 15 2000.
- [78] A. N. Cheema, M. W. Ahmed, A. H. Kadish, and J. J. Goldberger, "Effects of autonomic stimulation and blockade on signal-averaged P wave duration," *J Am Coll Cardiol*, vol. 26, pp. 497-502, Aug 1995.
- [79] P. E. Dilaveris, E. J. Gialafos, S. K. Sideris, A. M. Theopistou, G. K. Andrikopoulos, M. Kyriakidis, *et al.*, "Simple electrocardiographic markers for the prediction of paroxysmal idiopathic atrial fibrillation," *Am Heart J*, vol. 135, pp. 733-8, May 1998.
- [80] U. K. Weber, S. Osswald, M. Huber, P. Buser, K. Skarvan, P. Stulz, *et al.*, "Selective versus non-selective antiarrhythmic approach for prevention of atrial fibrillation after coronary surgery: is there a need for pre-operative risk stratification? A prospective placebo-controlled study using low-dose sotalol," *Eur Heart J*, vol. 19, pp. 794-800, May 1998.
- [81] J. Chandy, T. Nakai, R. J. Lee, W. H. Bellows, S. Dzankic, and J. M. Leung, "Increases in P-wave dispersion predict postoperative atrial fibrillation after coronary artery bypass graft surgery," *Anesth Analg*, vol. 98, pp. 303-10, table of contents, Feb 2004.

- [82] M. Hashemi Jazi, A. Amirpour, R. Zavvar, M. Behjati, and M. Gharipour, "Predictive value of P-wave duration and dispersion in post coronary artery bypass surgery atrial fibrillation," *ARYA Atheroscler*, vol. 8, pp. 59-62, Summer 2012.
- [83] P. E. Dilaveris and J. E. Gialafos, "P-wave dispersion: a novel predictor of paroxysmal atrial fibrillation," *Ann Noninvasive Electrocardiol*, vol. 6, pp. 159-65, Apr 2001.
- [84] H. J. Rupprecht, S. Blankenberg, C. Espinola-Klein, and J. Meyer, "[Modern therapy in acute coronary syndrome]," *Med Klin (Munich)*, vol. 97, pp. 236-43, Apr 15 2002.
- [85] W. W. Nichols, "Clinical measurement of arterial stiffness obtained from noninvasive pressure waveforms," *Am J Hypertens*, vol. 18, pp. 3S-10S, Jan 2005.
- [86] W. W. Nichols and D. G. Edwards, "Arterial elastance and wave reflection augmentation of systolic blood pressure: deleterious effects and implications for therapy," *J Cardiovasc Pharmacol Ther*, vol. 6, pp. 5-21, Jan 2001.
- [87] C. Ahlund, K. Pettersson, and L. Lind, "Pulse wave analysis on fingertip arterial pressure: effects of age, gender and stressors on reflected waves and their relation to brachial and femoral artery blood flow," *Clin Physiol Funct Imaging*, vol. 28, pp. 86-95, Mar 2008.
- [88] T. Weber, J. Auer, M. F. O'Rourke, E. Kvas, E. Lassnig, R. Berent, *et al.*, "Arterial stiffness, wave reflections, and the risk of coronary artery disease," *Circulation*, vol. 109, pp. 184-9, Jan 20 2004.
- [89] R. Faber, H. Stepan, M. Baumert, A. Voss, and T. Walther, "Analysis of blood pressure waveform: a new method for the classification of hypertensive pregnancy disorders," *J Hum Hypertens*, vol. 18, pp. 135-7, Feb 2004.
- [90] C. Funck-Brentano and P. Jaillon, "Rate-corrected QT interval: techniques and limitations," *Am J Cardiol*, vol. 72, pp. 17B-22B, Aug 26 1993.
- [91] S. Luo, K. Michler, P. Johnston, and P. W. Macfarlane, "A comparison of commonly used QT correction formulae: the effect of heart rate on the QTc of normal ECGs," *J Electrocardiol*, vol. 37 Suppl, pp. 81-90, 2004.
- [92] E. M. Kallergis, C. A. Goudis, E. N. Simantirakis, G. E. Kochiadakis, and P. E. Vardas, "Mechanisms, risk factors, and management of acquired long QT syndrome: a comprehensive review," *ScientificWorldJournal*, vol. 2012, p. 212178, 2012.
- [93] W. Haverkamp, F. Haverkamp, and G. Breithardt, "Medikamentenbedingte QT-Verlängerung und Torsade de pointes," *Deutsches Ärzteblatt*, vol. 99, pp. A1972-1979, 2002.
- [94] R. D. Berger, E. K. Kasper, K. L. Baughman, E. Marban, H. Calkins, and G. F. Tomaselli, "Beat-to-beat QT interval variability: novel evidence for

repolarization lability in ischemic and nonischemic dilated cardiomyopathy," *Circulation*, vol. 96, pp. 1557-65, Sep 2 1997.

[95] G. Piccirillo, D. Magri, S. Matera, M. Magnanti, A. Torrini, E. Pasquazzi, *et al.*, "QT variability strongly predicts sudden cardiac death in asymptomatic subjects with mild or moderate left ventricular systolic dysfunction: a prospective study," *Eur Heart J*, vol. 28, pp. 1344-50, Jun 2007.

[96] T. Murabayashi, B. Fetis, D. Kass, E. Nevo, B. Gramatikov, and R. D. Berger, "Beat-to-beat QT interval variability associated with acute myocardial ischemia," *J Electrocardiol*, vol. 35, pp. 19-25, Jan 2002.

[97] K. Bilchick, M. Viitasalo, L. Oikarinen, B. Fetis, G. Tomaselli, H. Swan, *et al.*, "Temporal repolarization lability differences among genotyped patients with the long QT syndrome," *Am J Cardiol*, vol. 94, pp. 1312-6, Nov 15 2004.

[98] V. K. Yeragani, R. Pohl, V. C. Jampala, R. Balon, J. Kay, and G. Igel, "Effect of posture and isoproterenol on beat-to-beat heart rate and QT variability," *Neuropsychobiology*, vol. 41, pp. 113-23, 2000.

[99] K. J. Bar, M. Koschke, M. K. Boettger, S. Berger, A. Kabisch, H. Sauer, *et al.*, "Acute psychosis leads to increased QT variability in patients suffering from schizophrenia," *Schizophr Res*, vol. 95, pp. 115-23, Sep 2007.

[100] D. S. Rosenbaum, L. E. Jackson, J. M. Smith, H. Garan, J. N. Ruskin, and R. J. Cohen, "Electrical alternans and vulnerability to ventricular arrhythmias," *N Engl J Med*, vol. 330, pp. 235-41, Jan 27 1994.

[101] R. L. Verrier, T. Klingenhoben, M. Malik, N. El-Sherif, D. V. Exner, S. H. Hohnloser, *et al.*, "Microvolt T-wave alternans physiological basis, methods of measurement, and clinical utility--consensus guideline by International Society for Holter and Noninvasive Electrocardiology," *J Am Coll Cardiol*, vol. 58, pp. 1309-24, Sep 20 2011.

[102] D. M. Bloomfield, S. H. Hohnloser, and R. J. Cohen, "Interpretation and classification of microvolt T wave alternans tests," *J Cardiovasc Electrophysiol*, vol. 13, pp. 502-12, May 2002.

[103] G. Turitto, E. B. Caref, G. El-Attar, M. Helal, A. Mohamed, R. P. Pedalino, *et al.*, "Optimal target heart rate for exercise-induced T-wave alternans," *Ann Noninvasive Electrocardiol*, vol. 6, pp. 123-8, Apr 2001.

[104] C. J. van der Avoort, K. B. Filion, N. Dendukuri, and J. M. Brophy, "Microvolt T-wave alternans as a predictor of mortality and severe arrhythmias in patients with left-ventricular dysfunction: a systematic review and meta-analysis," *BMC Cardiovasc Disord*, vol. 9, p. 5, 2009.

[105] G. Bertinieri, M. di Rienzo, A. Cavallazzi, A. U. Ferrari, A. Pedotti, and G. Mancia, "A new approach to analysis of the arterial baroreflex," *J Hypertens Suppl*, vol. 3, pp. S79-81, Dec 1985.

- [106] H. Malberg, N. Wessel, A. Schirdewan, K. J. Osterziel, and A. Voss, "[Dual sequence method for analysis of spontaneous baroreceptor reflex sensitivity in patients with dilated cardiomyopathy]," *Z Kardiol*, vol. 88, pp. 331-7, May 1999.
- [107] L. A. Holowatz, C. S. Thompson-Torgerson, and W. L. Kenney, "The human cutaneous circulation as a model of generalized microvascular function," *J Appl Physiol*, vol. 105, pp. 370-2, Jul 2008.
- [108] M. Rossi, A. Carpi, F. Galetta, F. Franzoni, and G. Santoro, "The investigation of skin blood flowmotion: a new approach to study the microcirculatory impairment in vascular diseases?," *Biomed Pharmacother*, vol. 60, pp. 437-42, Sep 2006.
- [109] C. J. Abularrage, A. N. Sidawy, G. Aidinian, N. Singh, J. M. Weiswasser, and S. Arora, "Evaluation of the microcirculation in vascular disease," *J Vasc Surg*, vol. 42, pp. 574-81, Sep 2005.
- [110] R. G. Izjerman, R. T. de Jongh, M. A. Beijik, M. M. van Weissenbruch, H. A. Delemarre-van de Waal, E. H. Serne, *et al.*, "Individuals at increased coronary heart disease risk are characterized by an impaired microvascular function in skin," *Eur J Clin Invest*, vol. 33, pp. 536-42, Jul 2003.
- [111] J. Stewart, A. Kohen, D. Brouder, F. Rahim, S. Adler, R. Garrick, *et al.*, "Noninvasive interrogation of microvasculature for signs of endothelial dysfunction in patients with chronic renal failure," *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, vol. 287, pp. H2687-96, Dec 2004.
- [112] M. Bracic and A. Stefanovska, "Wavelet-based analysis of human blood-flow dynamics," *Bull Math Biol*, vol. 60, pp. 919-35, Sep 1998.
- [113] D. U. Silverthorn, *Physiologie*: Pearson Education, 2009.
- [114] D. S. Celermajer, K. E. Sorensen, V. M. Gooch, D. J. Spiegelhalter, O. I. Miller, I. D. Sullivan, *et al.*, "Non-invasive detection of endothelial dysfunction in children and adults at risk of atherosclerosis," *Lancet*, vol. 340, pp. 1111-5, Nov 7 1992.
- [115] J. D. Lefrandt, E. Bosma, P. H. Oomen, J. H. Hoeven, A. M. Roon, A. J. Smit, *et al.*, "Sympathetic mediated vasomotion and skin capillary permeability in diabetic patients with peripheral neuropathy," *Diabetologia*, vol. 46, pp. 40-7, Jan 2003.
- [116] P. u. N. D. H. Deutsche Gesellschaft für Psychiatrie, *Behandlungsleitlinie Schizophrenie*, 2006.
- [117] T. P. Zahn, W. T. Carpenter, Jr., and T. H. McGlashan, "Autonomic nervous system activity in acute schizophrenia: I. method and comparison with normal controls," *Arch Gen Psychiatry*, vol. 38, pp. 251-8, Mar 1981.
- [118] J. Peupelmann, M. K. Boettger, C. Ruhland, S. Berger, C. T. Ramachandraiah, V. K. Yeragani, *et al.*, "Cardio-respiratory coupling indicates

suppression of vagal activity in acute schizophrenia," *Schizophr Res*, vol. 112, pp. 153-7, Jul 2009.

[119] K. J. Bar, M. K. Boettger, S. Berger, V. Baier, H. Sauer, V. K. Yeragani, *et al.*, "Decreased baroreflex sensitivity in acute schizophrenia," *J Appl Physiol*, vol. 102, pp. 1051-6, Mar 2007.

[120] K. J. Bar, M. K. Boettger, S. Schulz, C. Harzendorf, M. W. Agelink, V. K. Yeragani, *et al.*, "The interaction between pupil function and cardiovascular regulation in patients with acute schizophrenia," *Clin Neurophysiol*, vol. 119, pp. 2209-13, Oct 2008.

[121] K. J. Bar, M. K. Boettger, M. Koschke, S. Schulz, P. Chokka, V. K. Yeragani, *et al.*, "Non-linear complexity measures of heart rate variability in acute schizophrenia," *Clin Neurophysiol*, vol. 118, pp. 2009-15, Sep 2007.

[122] M. Baumert, "Variabilität und Interaktion von Herzfrequenz und Blutdruck in der normotensiven und hypertensiven Schwangerschaft," Fakultät für Informatik und Automatisierung, Technische Universität Ilmenau, Ilmenau, 2005.

[123] M. Sokolow and T. P. Lyon, "The ventricular complex in left ventricular hypertrophy as obtained by unipolar precordial and limb leads," *Am Heart J*, vol. 37, pp. 161-86, Feb 1949.

[124] P. N. Casale, R. B. Devereux, P. Kligfield, R. R. Eisenberg, D. H. Miller, B. S. Chaudhary, *et al.*, "Electrocardiographic detection of left ventricular hypertrophy: development and prospective validation of improved criteria," *J Am Coll Cardiol*, vol. 6, pp. 572-80, Sep 1985.

[125] D. Levy, S. B. Labib, K. M. Anderson, J. C. Christiansen, W. B. Kannel, and W. P. Castelli, "Determinants of sensitivity and specificity of electrocardiographic criteria for left ventricular hypertrophy," *Circulation*, vol. 81, pp. 815-20, Mar 1990.

[126] T. Nagai, S. Kohsaka, M. Murata, S. Okuda, T. Anzai, K. Fukuda, *et al.*, "Significance of electrocardiographic right ventricular hypertrophy in patients with pulmonary hypertension with or without right ventricular systolic dysfunction," *Intern Med*, vol. 51, pp. 2277-83, 2012.

[127] F. U. Mattace-Raso, A. H. van den Meiracker, W. J. Bos, T. J. van der Cammen, B. E. Westerhof, S. Elias-Smale, *et al.*, "Arterial stiffness, cardiovagal baroreflex sensitivity and postural blood pressure changes in older adults: the Rotterdam Study," *J Hypertens*, vol. 25, pp. 1421-6, Jul 2007.

[128] A. K. Israel, A. Seeck, M. K. Boettger, T. Rachow, S. Berger, A. Voss, *et al.*, "Peripheral endothelial dysfunction in patients suffering from acute schizophrenia: a potential marker for cardiovascular morbidity?," *Schizophr Res*, vol. 128, pp. 44-50, May 2011.

[129] K. Mortensen, K. Franzen, F. Himmel, F. Bode, H. Schunkert, J. Weil, *et al.*, "Catheter-based renal sympathetic denervation improves central

hemodynamics and arterial stiffness: a pilot study," *J Clin Hypertens (Greenwich)*, vol. 14, pp. 861-70, Dec 2012.

[130] M. C. Brandt, S. Reda, F. Mahfoud, M. Lenski, M. Bohm, and U. C. Hoppe, "Effects of renal sympathetic denervation on arterial stiffness and central hemodynamics in patients with resistant hypertension," *J Am Coll Cardiol*, vol. 60, pp. 1956-65, Nov 6 2012.

[131] W. B. Murray and P. A. Foster, "The peripheral pulse wave: information overlooked," *J Clin Monit*, vol. 12, pp. 365-77, Sep 1996.

[132] A. Seeck, A. K. Israel, K. J. Bar, and A. Voss, "Dynamic microvascular blood flow analysis during post-occlusive reactive hyperemia test in patients with schizophrenia," *Ann Biomed Eng*, vol. 39, pp. 1972-83, Jul 2011.

[133] C. Schubert, M. Lambertz, R. A. Nelesen, W. Bardwell, J. B. Choi, and J. E. Dimsdale, "Effects of stress on heart rate complexity--a comparison between short-term and chronic stress," *Biol Psychol*, vol. 80, pp. 325-32, Mar 2009.

[134] L. A. Baccala and K. Sameshima, "Partial directed coherence: a new concept in neural structure determination," *Biol Cybern*, vol. 84, pp. 463-74, Jun 2001.

[135] J. Theiler, S. Eubank, A. Longtin, B. Galdrikian, and J. D. Farmer, "Testing for nonlinearity in time series: the method of surrogate data.," *Physica D*, vol. 58, pp. 77-94, 1992.

[136] T. Schreiber, "Constrained randomization of time series data.," *Phys Rev Lett*, vol. 90, pp. 2105-2108, 1998.

[137] M. Palus, "Testing for coupling asymmetry using surrogate data," 2005.

[138] G. Schmidt, M. Malik, P. Barthel, R. Schneider, K. Ulm, L. Rolnitzky, *et al.*, "Heart-rate turbulence after ventricular premature beats as a predictor of mortality after acute myocardial infarction," *Lancet*, vol. 353, pp. 1390-6, Apr 24 1999.

[139] C. S. Zuern, P. Barthel, and A. Bauer, "Heart rate turbulence as risk-predictor after myocardial infarction," *Front Physiol*, vol. 2, p. 99, 2011.

[140] G. Lenis, T. Baas, and O. Dossel, "Ectopic beats and their influence on the morphology of subsequent waves in the electrocardiogram," *Biomed Tech (Berl)*, vol. 58, pp. 109-19, Apr 2013.

[141] S. Evers, M. G. Hennersdorf, C. Perings, and B. E. Strauer, "Epidemiologie und Ursachen von Vorhofflimmern," *Herzschr Elektrophys*, vol. 12, pp. 59-67, 2001.

[142] P. A. Wolf, R. D. Abbott, and W. B. Kannel, "Atrial fibrillation as an independent risk factor for stroke: the Framingham Study," *Stroke*, vol. 22, pp. 983-8, Aug 1991.

[143] E. J. Benjamin, P. A. Wolf, R. B. D'Agostino, H. Silbershatz, W. B. Kannel, and D. Levy, "Impact of atrial fibrillation on the risk of death: the Framingham Heart Study," *Circulation*, vol. 98, pp. 946-52, Sep 8 1998.

[144] R. G. Tieleman, I. C. Van Gelder, H. J. Crijns, P. J. De Kam, M. P. Van Den Berg, J. Haaksma, *et al.*, "Early recurrences of atrial fibrillation after electrical cardioversion: a result of fibrillation-induced electrical remodeling of the atria?," *J Am Coll Cardiol*, vol. 31, pp. 167-73, Jan 1998.

[145] F. Lombardi, A. Colombo, B. Basilico, R. Ravaglia, M. Garbin, D. Vergani, *et al.*, "Heart rate variability and early recurrence of atrial fibrillation after electrical cardioversion," *J Am Coll Cardiol*, vol. 37, pp. 157-62, Jan 2001.

[146] E. M. Kanoupakis, E. G. Manios, H. E. Mavrakis, M. D. Kaleboubas, F. I. Parthenakis, and P. E. Vardas, "Relation of autonomic modulation to recurrence of atrial fibrillation following cardioversion," *Am J Cardiol*, vol. 86, pp. 954-8, Nov 1 2000.

[147] O. Akyurek, E. Diker, M. Guldal, and D. Oral, "Predictive value of heart rate variability for the recurrence of chronic atrial fibrillation after electrical cardioversion," *Clin Cardiol*, vol. 26, pp. 196-200, Apr 2003.

[148] A. Seeck, W. Rademacher, C. Fischer, J. Haueisen, R. Surber, and A. Voss, "Prediction of atrial fibrillation recurrence after cardioversion-interaction analysis of cardiac autonomic regulation," *Med Eng Phys*, vol. 35, pp. 376-82, Mar 2013.

[149] L. Liu and S. Nattel, "Differing sympathetic and vagal effects on atrial fibrillation in dogs: role of refractoriness heterogeneity," *Am J Physiol*, vol. 273, pp. H805-16, Aug 1997.

[150] M. J. Shen, E. K. Choi, A. Y. Tan, S. Han, T. Shinohara, M. Maruyama, *et al.*, "Patterns of baseline autonomic nerve activity and the development of pacing-induced sustained atrial fibrillation," *Heart Rhythm*, vol. 8, pp. 583-9, Apr 2011.

[151] Y. Blaauw, R. G. Tieleman, J. Brouwer, B. Van Den, P. J. De Kam, C. D. De Langen, *et al.*, "Tachycardia induced electrical remodeling of the atria and the autonomic nervous system in goats," *Pacing Clin Electrophysiol*, vol. 22, pp. 1656-67, Nov 1999.

[152] D. P. Zipes, M. J. Mihalick, and G. T. Robbins, "Effects of selective vagal and stellate ganglion stimulation of atrial refractoriness," *Cardiovasc Res*, vol. 8, pp. 647-55, Sep 1974.

[153] J. V. Jayachandran, H. J. Sih, W. Winkle, D. P. Zipes, G. D. Hutchins, and J. E. Olgin, "Atrial fibrillation produced by prolonged rapid atrial pacing is associated with heterogeneous changes in atrial sympathetic innervation," *Circulation*, vol. 101, pp. 1185-91, Mar 14 2000.

[154] C. M. Chang, T. J. Wu, S. Zhou, R. N. Doshi, M. H. Lee, T. Ohara, *et al.*, "Nerve sprouting and sympathetic hyperinnervation in a canine model of atrial

- fibrillation produced by prolonged right atrial pacing," *Circulation*, vol. 103, pp. 22-5, Jan 2 2001.
- [155] M. J. Niemela, K. E. Airaksinen, and H. V. Huikuri, "Effect of beta-blockade on heart rate variability in patients with coronary artery disease," *J Am Coll Cardiol*, vol. 23, pp. 1370-7, May 1994.
- [156] L. E. Rohde, C. A. Polanczyk, R. S. Moraes, E. Ferlin, and J. P. Ribeiro, "Effect of partial arrhythmia suppression with amiodarone on heart rate variability of patients with congestive heart failure," *Am Heart J*, vol. 136, pp. 31-6, Jul 1998.
- [157] W. Rademacher, A. Seeck, R. Surber, A. Lauten, D. Prochnau, A. Voss, *et al.*, "Multidimensional ECG-based analysis of cardiac autonomic regulation predicts early AF recurrence after electrical cardioversion," *J Electrocardiol*, vol. 45, pp. 116-22, Mar 2012.
- [158] L. Mainardi, V. Corino, S. Belletti, P. Terranova, and F. Lombardi, "Low frequency component in systolic arterial pressure variability in patients with persistent atrial fibrillation," *Auton Neurosci*, vol. 151, pp. 147-53, Dec 3 2009.
- [159] V. D. Corino, S. Belletti, P. Terranova, F. Lombardi, and L. T. Mainardi, "Heart rate and systolic blood pressure in patients with persistent atrial fibrillation. A linguistic analysis," *Methods Inf Med*, vol. 49, pp. 516-20, 2010.
- [160] R. W. deBoer, J. M. Karemaker, and J. Strackee, "Hemodynamic fluctuations and baroreflex sensitivity in humans: a beat-to-beat model," *Am J Physiol*, vol. 253, pp. H680-9, Sep 1987.
- [161] P. A. Gould, M. D. Esler, and D. M. Kaye, "Atrial fibrillation is associated with decreased cardiac sympathetic response to isometric exercise in CHF in comparison to sinus rhythm," *Pacing Clin Electrophysiol*, vol. 31, pp. 1125-9, Sep 2008.
- [162] A. Seeck, M. Baumert, C. Fischer, A. Khandoker, R. Faber, and A. Voss, "Advanced Poincare plot analysis differentiates between hypertensive pregnancy disorders," *Physiol Meas*, vol. 32, pp. 1611-22, Oct 2011.
- [163] J. S. Healey, A. Baranchuk, E. Crystal, C. A. Morillo, M. Garfinkle, S. Yusuf, *et al.*, "Prevention of atrial fibrillation with angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin receptor blockers: a meta-analysis," *J Am Coll Cardiol*, vol. 45, pp. 1832-9, Jun 7 2005.
- [164] M. P. Schneider, T. A. Hua, M. Bohm, K. Wachtell, S. E. Kjeldsen, and R. E. Schmieder, "Prevention of atrial fibrillation by Renin-Angiotensin system inhibition a meta-analysis," *J Am Coll Cardiol*, vol. 55, pp. 2299-307, May 25 2010.
- [165] M. Budeus, M. Hennersdorf, C. Perings, H. Wieneke, R. Erbel, and S. Sack, "Prediction of the recurrence of atrial fibrillation after successful cardioversion with P wave signal-averaged ECG," *Ann Noninvasive Electrocardiol*, vol. 10, pp. 414-9, Oct 2005.

- [166] G. Opolski, P. Scislo, J. Stanislawska, A. Gorecki, R. Steckiewicz, and A. Torbicki, "Detection of patients at risk for recurrence of atrial fibrillation after successful electrical cardioversion by signal-averaged P-wave ECG," *Int J Cardiol*, vol. 60, pp. 181-5, Jul 25 1997.
- [167] K. Aytemir, S. Aksoyek, A. Yildirim, N. Ozer, and A. Oto, "Prediction of atrial fibrillation recurrence after cardioversion by P wave signal-averaged electrocardiography," *Int J Cardiol*, vol. 70, pp. 15-21, Jul 1 1999.
- [168] F. Hegbom, A. Tveit, I. Grundvold, H. Arnesen, and P. Smith, "Effects of angiotensin receptor blockade on serial P-wave signal-averaged electrocardiograms after electrical cardioversion of persistent atrial fibrillation," *Europace*, vol. 11, pp. 1301-7, Oct 2009.
- [169] S. Cheng, M. J. Keyes, M. G. Larson, E. L. McCabe, C. Newton-Cheh, D. Levy, *et al.*, "Long-term outcomes in individuals with prolonged PR interval or first-degree atrioventricular block," *JAMA*, vol. 301, pp. 2571-7, Jun 24 2009.
- [170] J. L. Cracowski, C. T. Minson, M. Salvat-Melis, and J. R. Halliwill, "Methodological issues in the assessment of skin microvascular endothelial function in humans," *Trends Pharmacol Sci*, vol. 27, pp. 503-8, Sep 2006.
- [171] A. Voss, A. Seeck, A. K. Israel, and K. J. Bar, "Enhanced spectral analysis of blood flow during post-occlusive reactive hyperaemia test in different tissue depths," *Auton Neurosci*, vol. 178, pp. 15-23, Nov 2013.
- [172] A. Stefanovska and P. Krošelj, "Correlation integral and frequency analysis of cardiovascular functions," *Open Syst Inform Dynam*, vol. 4, 1997.
- [173] H. Baba, T. Suzuki, H. Arai, and P. C. Emson, "Expression of nNOS and soluble guanylate cyclase in schizophrenic brain," *Neuroreport*, vol. 15, pp. 677-80, Mar 22 2004.
- [174] K. Bian and F. Murad, "Nitric oxide (NO)--biogenesis, regulation, and relevance to human diseases," *Front Biosci*, vol. 8, pp. d264-78, Jan 1 2003.
- [175] J. Ostergren, P. Schops, and B. Fagrell, "Evaluation of a laser Doppler multiprobe for detecting skin microcirculatory disturbances in patients with obliterative arteriosclerosis," *Int Angiol*, vol. 7, pp. 37-41, Jan-Mar 1988.
- [176] M. Rossi, S. Bertuglia, M. Varanini, A. Giusti, G. Santoro, and A. Carpi, "Generalised wavelet analysis of cutaneous flowmotion during post-occlusive reactive hyperaemia in patients with peripheral arterial obstructive disease," *Biomed Pharmacother*, vol. 59, pp. 233-9, Jun 2005.
- [177] N. Kleinstreuer, T. David, M. J. Plank, and Z. Endre, "Dynamic myogenic autoregulation in the rat kidney: a whole-organ model," *Am J Physiol Renal Physiol*, vol. 294, pp. 1453-64, 2008.
- [178] H. D. Kvernmo, A. Stefanovska, M. Bracic, K. A. Kirkeboen, and K. Kvernebo, "Spectral analysis of the laser Doppler perfusion signal in human skin before and after exercise," *Microvasc Res*, vol. 56, pp. 173-82, Nov 1998.

- [179] M. L. Bartelink, A. De Wit, H. Wollersheim, A. Theeuwes, and T. Thien, "Skin vascular reactivity in healthy subjects: influence of hormonal status," *J Appl Physiol*, vol. 74, pp. 727-32, Feb 1993.
- [180] K. Cankar, Z. Finderle, and M. Strucl, "Gender differences in cutaneous laser doppler flow response to local direct and contralateral cooling," *J Vasc Res*, vol. 37, pp. 183-8, May-Jun 2000.
- [181] H. C. McGill, Jr. and P. J. Sheridan, "Nuclear uptake of sex steroid hormones in the cardiovascular system of the baboon," *Circ Res*, vol. 48, pp. 238-44, Feb 1981.
- [182] A. R. Abdel-Rahman, R. H. Merrill, and W. R. Wooles, "Gender-related differences in the baroreceptor reflex control of heart rate in normotensive humans," *J Appl Physiol*, vol. 77, pp. 606-13, Aug 1994.
- [183] J. Sandby-Moller, T. Poulsen, and H. C. Wulf, "Epidermal thickness at different body sites: relationship to age, gender, pigmentation, blood content, skin type and smoking habits," *Acta Derm Venereol*, vol. 83, pp. 410-3, 2003.
- [184] J. Muller-Delp, S. A. Spier, M. W. Ramsey, L. A. Lesniewski, A. Papadopoulos, J. D. Humphrey, *et al.*, "Effects of aging on vasoconstrictor and mechanical properties of rat skeletal muscle arterioles," *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, vol. 282, pp. H1843-54, May 2002.
- [185] R. D. Shipley and J. M. Muller-Delp, "Aging decreases vasoconstrictor responses of coronary resistance arterioles through endothelium-dependent mechanisms," *Cardiovasc Res*, vol. 66, pp. 374-83, May 1 2005.
- [186] A. Voss, A. Heitmann, R. Schroeder, A. Peters, and S. Perz, "Short-term heart rate variability--age dependence in healthy subjects," *Physiol Meas*, vol. 33, pp. 1289-311, Aug 2012.
- [187] A. Krug, "Mikrozirkulation und Sauerstoffversorgung des Gewebes.," *Phlebologie*, vol. 36, pp. 300-12, 2007.
- [188] R. Bayar, M. Emul, S. Turan, H. Zerdali, T. Salihoglu, A. Duran, *et al.*, "Electrocardiographical P wave changes after electroconvulsive therapy in patients with schizophrenia: a preliminary study," *J ECT*, vol. 25, pp. 26-30, Mar 2009.
- [189] M. Emul, M. Dalkiran, O. Coskun, R. Yavuz, M. Tosun, A. Duran, *et al.*, "P wave and QT changes among inpatients with schizophrenia after parenteral ziprasidone administration," *Pharmacol Res*, vol. 60, pp. 369-72, Nov 2009.
- [190] M. Govindan, G. Borgulya, A. Kiotsekoglou, S. K. Saha, and A. J. Camm, "Prognostic value of left atrial expansion index and exercise-induced change in atrial natriuretic peptide as long-term predictors of atrial fibrillation recurrence," *Europace*, vol. 14, pp. 1302-10, Sep 2012.
- [191] A. Rossi, M. Enriquez-Sarano, J. C. Burnett, Jr., A. Lerman, M. D. Abel, and J. B. Seward, "Natriuretic peptide levels in atrial fibrillation: a prospective

hormonal and Doppler-echocardiographic study," *J Am Coll Cardiol*, vol. 35, pp. 1256-62, Apr 2000.

[192] H. Ohsawa, T. Kishimoto, N. Shimayoshi, K. Matsumura, K. Tahara, K. Kitera, *et al.*, "Atrial natriuretic peptide and arginine vasopressin secretion in schizophrenic patients," *Acta Psychiatr Scand*, vol. 88, pp. 130-4, Aug 1993.

[193] K. Wahlbeck, R. Rimon, and F. Fyhrquist, "Elevated angiotensin-converting enzyme (kininase II) in the cerebrospinal fluid of neuroleptic-treated schizophrenic patients," *Schizophr Res*, vol. 9, pp. 77-82, Mar 1993.

[194] N. Kawai, A. Baba, T. Suzuki, and H. Shiraishi, "Roles of arginine vasopressin and atrial natriuretic peptide in polydipsia-hyponatremia of schizophrenic patients," *Psychiatry Res*, vol. 101, pp. 39-45, Feb 14 2001.

[195] K. Y. Tsai, C. C. Lee, Y. M. Chou, C. Y. Su, and F. H. Chou, "The incidence and relative risk of stroke in patients with schizophrenia: a five-year follow-up study," *Schizophr Res*, vol. 138, pp. 41-7, Jun 2012.

[196] H. C. Lin, F. H. Hsiao, S. Pfeiffer, Y. T. Hwang, and H. C. Lee, "An increased risk of stroke among young schizophrenia patients," *Schizophr Res*, vol. 101, pp. 234-41, Apr 2008.

[197] E. H. Estes, Jr. and K. P. Jackson, "The electrocardiogram in left ventricular hypertrophy: past and future," *J Electrocardiol*, vol. 42, pp. 589-92, Nov-Dec 2009.

[198] M. A. Tanner and W. Culling, "Clozapine associated dilated cardiomyopathy," *Postgrad Med J*, vol. 79, pp. 412-3, Jul 2003.

Abbildungsverzeichnis

<i>Abb. 1:</i> Vereinfachtes Modell der autonomen Regulation.....	10
<i>Abb. 2:</i> EKG mit zugehörigen Intervallen und Wellen bzw. Zacken	11
<i>Abb. 3:</i> Kontinuierliche Blutdruckkurve.....	13
<i>Abb. 4:</i> Funktionsweise der Laser-Doppler-Flowmetrie14	
<i>Abb. 5:</i> Beispiele für rhythmische und morphologische Analysemethoden 19	
<i>Abb. 6:</i> Berechnung des Tachogramms.....	20
<i>Abb. 7:</i> Prinzip der symbolischen Dynamik	22
<i>Abb. 8:</i> Prinzip der Joint Symbolic Dynamics	25
<i>Abb. 9:</i> Vergleich ungefilterter und adaptiv gefilterter Zeitreihen	37
<i>Abb. 10:</i> Kontinuierliche Blutdruckkurve – Extrahierte Parameter;	38
<i>Abb. 11:</i> Methoden zur Rhythmus- und Morphologieanalyse	39
<i>Abb. 12:</i> Prinzip der DSCA	55
<i>Abb. 13:</i> Slope-Kurven für Worttypen JSD49 und JSD50.....	58
<i>Abb. 14a und b:</i> Vergleich der mittleren Slope-Werte	62
<i>Abb. 15:</i> Ergebnisse der Surrogatanalyse der simulierten Daten – Test keine Kopplung vs. leichte, mittlere und starke Kopplung.....	64
<i>Abb. 16:</i> Ergebnisse der Surrogatanalyse der simulierten Daten – Test der verschiedenen Kopplungsstärken untereinander	64
<i>Abb. 17:</i> Vergleich der Anzahl signifikanter Parameter zwischen simulierten Signalen ohne Kopplung vs. Signalen mit Kopplung bei unterschiedlichen Rauschamplituden	65
<i>Abb. 18:</i> Vergleich der Anzahl signifikanter Parameter zwischen simulierten Signalen mit leichter Kopplung vs. Signalen mit starker Kopplung bei unterschiedlichen Rauschamplituden.....	65
<i>Abb. 19:</i> Boxplots der drei DSCA-Parameter des besten Parametersets aus BBI/PI-Amplitude	72
<i>Abb. 20:</i> ROC-Kurven PI_Amp	72
<i>Abb. 21:</i> Boxplots der drei DSCA-Parameter des besten Parametersets aus BBI/PII-Amplitude	73
<i>Abb. 22:</i> ROC-Kurven PII_Amp	74
<i>Abb. 23:</i> Boxplots der drei DSCA-Parameter des besten Parametersets aus BBI/P-Dauer	75
<i>Abb. 24:</i> ROC-Kurven P-Dur.....	76
<i>Abb. 25:</i> Berechnung der Parameter M_deviation und M_slope	85
<i>Abb. 26:</i> Boxplots und ROC-Kurven aus der S-Zacken-Amplitude.....	88
<i>Abb. 27:</i> Boxplots und ROC-Kurven aus dem QTc-Intervall.....	88
<i>Abb. 28:</i> Boxplots und ROC-Kurven aus dem Anstieg MSA.....	91
<i>Abb. 29:</i> Boxplots und ROC-Kurven aus dem Anstieg SDA	91
<i>Abb. 30:</i> Verteilung der Worthäufigkeiten aus der JSD von SR und REZ.....	97
<i>Abb. 31:</i> Vergleich der mittleren Wortverteilungsmatrizen von SR und REZ	97
<i>Abb. 32:</i> Berechnung der SPPA-Parameter	99
<i>Abb. 33:</i> Vergleich der ROC-Kurven für HRV/DSCA und JSD/DSCA.....	101
<i>Abb. 34:</i> Vergleich der ROC-Kurven für BBI/Pamp, BBI/PDur und BBI/PQDur	104
<i>Abb. 35:</i> LDF-Signal bei PORH-Test am gesunden Probanden.....	111
<i>Abb. 36:</i> LDF-Signal bei PORH-Test am schizophrenen Patienten.....	112

<i>Abb. 37:</i> Vergleich zwischen TSA und SSA	114
<i>Abb. 38:</i> Verlauf der normierten SSA-Parameter der Hyperämie-Phase in den einzelnen Frequenzbereichen in D1 und D2	117
<i>Abb. 39:</i> Verlauf der SSA-Parameter der drei lokalen Frequenzbereiche für Männer und Frauen in D1 und D2.....	119
<i>Abb. 40:</i> Verlauf der SSA-Parameter der drei lokalen Frequenzbereiche für Altersklasse 1 und 2 in D1 und D2.....	121
<i>Abb. 41:</i> Korrespondierende Frequenzbereiche etablierter Frequenzbänder zur Analyse der Mikrozirkulation und der HRV	128

Tabellenverzeichnis

<i>Tabelle 1:</i> Bedeutung und Normwerte der EKG-Abschnitte	12
<i>Tabelle 2:</i> Stammdaten Schizophrenie-Studie	36
<i>Tabelle 3:</i> Vergleich der Korrelationskoeffizienten vor/nach Bazettkorrektur EKG-Parameter.....	41
<i>Tabelle 4:</i> Vergleich der Korrelationskoeffizienten vor/nach Bazettkorrektur Blutdruck-Parameter.....	41
<i>Tabelle 5:</i> Signifikant veränderte Indices der HRV- und BRS- Analyse	42
<i>Tabelle 6:</i> Signifikante Indices der Variabilität der P-Welle und PQ-Strecke	43
<i>Tabelle 7:</i> Signifikante Indices der Variabilität des QRS-Komplexes	44
<i>Tabelle 8:</i> Signifikante Indices der Variabilität der ST-Strecke und der T-Welle ..	45
<i>Tabelle 9:</i> Signifikante Indices der Variabilität Blutdruck - Amplituden	45
<i>Tabelle 10:</i> Signifikante Indices der Variabilität Blutdruck - Anstiege	46
<i>Tabelle 11:</i> Signifikante Indices der Variabilität Blutdruck - Flächen.....	46
<i>Tabelle 12:</i> Signifikante Indices der Variabilität Blutdruck – Intervall-Dauern	47
<i>Tabelle 13:</i> Signifikante Korrelationen zwischen HRV-Indices und Indices der EKG-Morphologie-Variabilität der Kontrollgruppe.....	48
<i>Tabelle 14:</i> Signifikante Korrelationen zwischen HRV-Indices und Indices der EKG-Morphologie-Variabilität der Patientengruppe.....	49
<i>Tabelle 15:</i> Signifikante Korrelationen zwischen HRV-Indices und Indices der Blutdruck-Morphologie-Variabilität der Kontrollgruppe	50
<i>Tabelle 16:</i> Signifikante Korrelationen zwischen HRV-Indices und Indices der Blutdruck-Morphologie-Variabilität der Patientengruppe	51
<i>Tabelle 17:</i> Anzahl der signifikant veränderten DSCA-Parameter simulierter Signale	61
<i>Tabelle 18:</i> Parametersets mit höchsten AUC-Werten zur Trennung von CON und PAT auf Basis von DSCA-Parametern aus BBI und morphologischen EKG-Parametern.....	68
<i>Tabelle 19:</i> Parametersets mit höchsten AUC-Werten zur Trennung von CON und PAT auf Basis von DSCA-Parametern aus BBI und morphologischen Blutdruck-Parametern.....	69
<i>Tabelle 20:</i> Signifikante DSCA-Parameter BBI-und PI-Amplituden	71
<i>Tabelle 21:</i> Signifikante DSCA-Parameter BBI-und PII-Amplituden	73
<i>Tabelle 22:</i> Signifikante DSCA-Parameter BBI-und P-Wellen-Dauer	75
<i>Tabelle 23:</i> Vergleich der Anzahl hochsignifikanter DSCA-Parameter aus der Interaktion BBI/PI-Amplitude zwischen Original- und Surrogatdaten.....	77
<i>Tabelle 24:</i> Verteilung linearer und nichtlinearer DSCA-Parameter.....	77
<i>Tabelle 25:</i> Signifikante Korrelationen zwischen DSCA- Parametern aus BBI/ EKG-Morphologie und traditionellen HRV-Parametern - CON	78
<i>Tabelle 26:</i> Signifikante Korrelationen zwischen DSCA- Parametern aus BBI/ Blutdruckkurven-Morphologie und traditionellen HRV-Parametern - CON	79
<i>Tabelle 27:</i> Signifikante Korrelationen zwischen DSCA- Parametern aus BBI/ EKG-Morphologie und Morphologie-Variabilitäts-Parametern - CON.....	80
<i>Tabelle 28:</i> Signifikante Korrelationen zwischen DSCA- Parametern aus BBI/ Blutdruckkurven-Morphologie und Morphologie-Variabilitäts-Parametern - CON	80
<i>Tabelle 29:</i> Signifikanteste Parameter der Morphologic Turbulence für Parameter aus dem EKG zur Trennung zwischen CON und PAT	86

<i>Tabelle 30:</i> Beste Parametersets der Morphologic Turbulence aus EKG-Morphologie zur Trennung zwischen CON und PAT	87
<i>Tabelle 31:</i> Signifikanteste Parameter der Morphologic Turbulence für Parameter aus der Blutdruckkurve zur Trennung zwischen CON und PAT	89
<i>Tabelle 32:</i> Beste Parametersets der Morphologic Turbulence aus Blutdruckkurven-Morphologie zur Trennung zwischen CON und PAT	90
<i>Tabelle 33:</i> Stammdaten der in die VHF-Studie	94
<i>Tabelle 34:</i> Signifikante Parameter aus HRV, JSD, SPPA und DSCA	100
<i>Tabelle 35:</i> AUC-Werte der jeweils besten Parameterkombination	100
<i>Tabelle 36:</i> Indices zur Beschreibung der morphologischen Eigenschaften der P-Welle	102
<i>Tabelle 37:</i> Signifikante DSCA-Parameter der Interaktion P-Welle/Herzfrequenz	103
<i>Tabelle 38:</i> AUC-Werte der jeweils besten Parameterkombination	103
<i>Tabelle 39:</i> Basisdaten der Studie zur Mikrozirkulationsstörung	114
<i>Tabelle 40:</i> Signifikant veränderte Parameter der TSA in D2	115
<i>Tabelle 41:</i> Signifikantesten Segmente jedes Frequenzbereichs der TSA sowie der SSA für die Hyperämie-Phase	115
<i>Tabelle 42:</i> Vergleich der signifikanten Frequenzbereiche für CON vs. PAT zwischen männlichen und weiblichen Probanden	118
<i>Tabelle 43:</i> Vergleich der signifikanten Frequenzbereiche für CON vs. PAT zwischen Altersklasse 1 und 2	120
<i>Tabelle 44:</i> mittlere Korrelationskoeffizienten zwischen Signalen und SSA-Parametern in D1 und D2	122
<i>Tabelle 45:</i> Signifikante Korrelationen zwischen spektralen Blutflussparametern und HRV/BPV-Parametern	123

Abkürzungsverzeichnis

AUC – area under curve

BPV – Blood Pressure Variability

BRS – Baroreflexsensitivität

CON – Kontrollgruppe

DBP – diastolic blood pressure

DSCA – Directed Symbolic Coupling Analysis

EKG – Elektrokardiogramm

HRT – Heart Rate Turbulence

HRV – Heart Rate Variability

JSD – Joint Symbolic Dynamics

LDF – Laser Doppler Flowmetrie

MorphT – Morphologic Turbulence

MW – Mittelwert

PAT – Patientengruppe Schizophrenie

REZ – Patientengruppe Vorhofflimmer-Rezidive

ROC – Receiver Operating Characteristic

SBP – systolic blood pressure

SD – Symbolic Dynamics

SPPA – Segmented Poincaré Plot Analysis

SR – Patientengruppe Sinusrhythmus

SSA – Segmented Spectral Analysis

STD – Standardabweichung

TSA – Total Spectral Analysis

VHF – Vorhofflimmern

Anhang A - Parameterbeschreibungen

HRV-Zeitbereich

MEANN	Mittelwert aller NN Intervalle
SDNN	Standardabweichung aller NN Intervalle
CVNN	Variationskoeffizient aller NN Intervalle
SDANN5	Standardabweichung aller Mittelwerte aller 5 Minuten NN Intervalle
RMSSD	Wurzel der quadratischen Differenzen aufeinander folgender NN Intervalle
PNN50	Verhältnis der Anzahl von NN Intervallen > 50 ms zur Gesamtanzahl
SHANNON	Shannon Entropie des Histogramms

HRV-Frequenzbereich

ULF	Leistung (= Variabilität) des Spektrums aller NN Intervalle im „Ultra Low Frequency“ Bereich (0-0.0033Hz)
VLF	Leistung des Spektrums im „Very Low Frequency“ Bereich (0.0033-0.04Hz)
LF	Leistung des Spektrums im „Low Frequency“ Bereich (0.04-0.15Hz)
HF	Leistung des Spektrums im „High Frequency“ Bereich (0.15-0.4Hz)
P	Gesamtleistung des Spektrums (Varianz aller NN Intervalle $\leq 0.4\text{Hz}$)
LF/HF	Verhältnis von LF zu HF
LF/P	Verhältnis von LF zu P
HF/P	Verhältnis von HF zu P
VLF/P	Verhältnis von VLF zu P
ULF/P	Verhältnis von ULF zu P
(ULF+VLF+LF)/P	Verhältnis von (ULF+VLF+LF) zu P
(ULF+VLF)/P	Verhältnis von (ULF+VLF) zu P
UVLF	Verhältnis von ULF, VLF zu LF ($\leq 0.15\text{Hz}$)

Symbolische Dynamik

FWShannon	Shannon Entropie der Wortverteilung im Histogramm (Maß für die Komplexität)
FORBWORD	„forbidden words“ = Anzahl der Wörter, die niemals oder selten auftreten ($p < 0.001$)
WPSUM02	Relativer Anteil (Anzahl / Gesamtanzahl) von Wörtern, die nur aus den Symbolen „0“ und „2“ bestehen (Maß für verringerte HRV)
WPSUM13	Relativer Anteil (Anzahl / Gesamtanzahl) von Wörtern, die nur aus den Symbolen „1“ und „3“ bestehen (Maß für erhöhte HRV)
WSDVAR	Standardabweichung der Wort-Sequenz, Maß für die Variabilität der Wörter
PLVAR2	Anteil von Mustern mit geringer Variabilität ($< 2\text{ms}$)
PHVAR2	Anteil von Mustern mit hoher Variabilität ($> 2\text{ms}$)
PLVAR5	Anteil von Mustern mit geringer Variabilität ($< 5\text{ms}$)
PHVAR5	Anteil von Mustern mit hoher Variabilität ($> 5\text{ms}$)
PLVAR10	Anteil von Mustern mit geringer Variabilität ($< 10\text{ms}$)
PHVAR10	Anteil von Mustern mit hoher Variabilität ($> 10\text{ms}$)
PLVAR20	Anteil von Mustern mit geringer Variabilität ($< 20\text{ms}$)
PHVAR20	Anteil von Mustern mit hoher Variabilität ($> 20\text{ms}$)

Anhang B – HRV/BPV-Analyse CON vs. PAT

Signifikanzwerte aus Mann-Whitney-U-Test (p), Mittelwerte (mean) und Standardabweichungen (std) der **HRV-Parameter** für Kontrollen (CON) und Patienten mit Schizophrenie (PAT)

	p	mean CON	std CON	mean PAT	std PAT
meanNN	4,62E-07	930,1309	122,4039	807,0860	127,9057
sdNN	0,0012	61,7731	22,6903	48,0986	17,8130
cvNN	0,0837	0,0665	0,0234	0,0591	0,0194
sdaNN5	0,0065	21,6536	12,6438	15,2938	8,6244
rmssd	4,95E-06	50,1459	20,3387	33,2299	19,0050
pNN50	3,47E-06	0,2941	0,1724	0,1475	0,1594
Shannon	0,0016	4,8069	0,4809	4,4544	0,5724
VLF	0,0576*	339,7813	355,0407	222,2001	214,3988
LF	0,2003*	332,8790	420,1550	209,3493	223,5287
HF	0,0001*	176,5946	153,7197	92,1853	97,4774
LF/HF	0,0247*	2,2798	2,1080	3,7082	5,4018
LF/P	0,3917	0,3148	0,1302	0,3303	0,1361
HF/P	0,0049	0,2138	0,1202	0,1518	0,0939
VLF/P	0,3180	0,3514	0,1204	0,3842	0,1542
FWShannon	0,0001	3,4391	0,3634	3,1202	0,5177
Forbword	0,0005	15,2295	9,9790	23,0893	12,2508
wpsum02	0,0020	0,3010	0,2021	0,4274	0,2240
wpsum13	0,6004	0,1589	0,1175	0,1597	0,0972
wsdvar	0,2587	1,5991	0,3995	1,5000	0,3876
plvar2	1,0000*	0,0000	0,0000	0,0000	0,0002
phvar2	0,0006*	0,8274	0,0773	0,7178	0,1775
plvar5	0,4263*	0,0000	0,0003	0,0037	0,0147
phvar5	1,86E-05*	0,5939	0,1449	0,4281	0,2272
plvar10	0,0383*	0,0017	0,0075	0,0523	0,1280
phvar10	1,26E-05*	0,3509	0,1586	0,2103	0,1700
plvar20	0,0001*	0,0226	0,0694	0,1911	0,3125
phvar20	3,36E-06*	0,1289	0,1042	0,0563	0,0872
FWRenyi025	0,0010*	3,8014	0,2499	3,5784	0,3627
FWRenyi4	0,0019	2,7730	0,4979	2,4070	0,6495

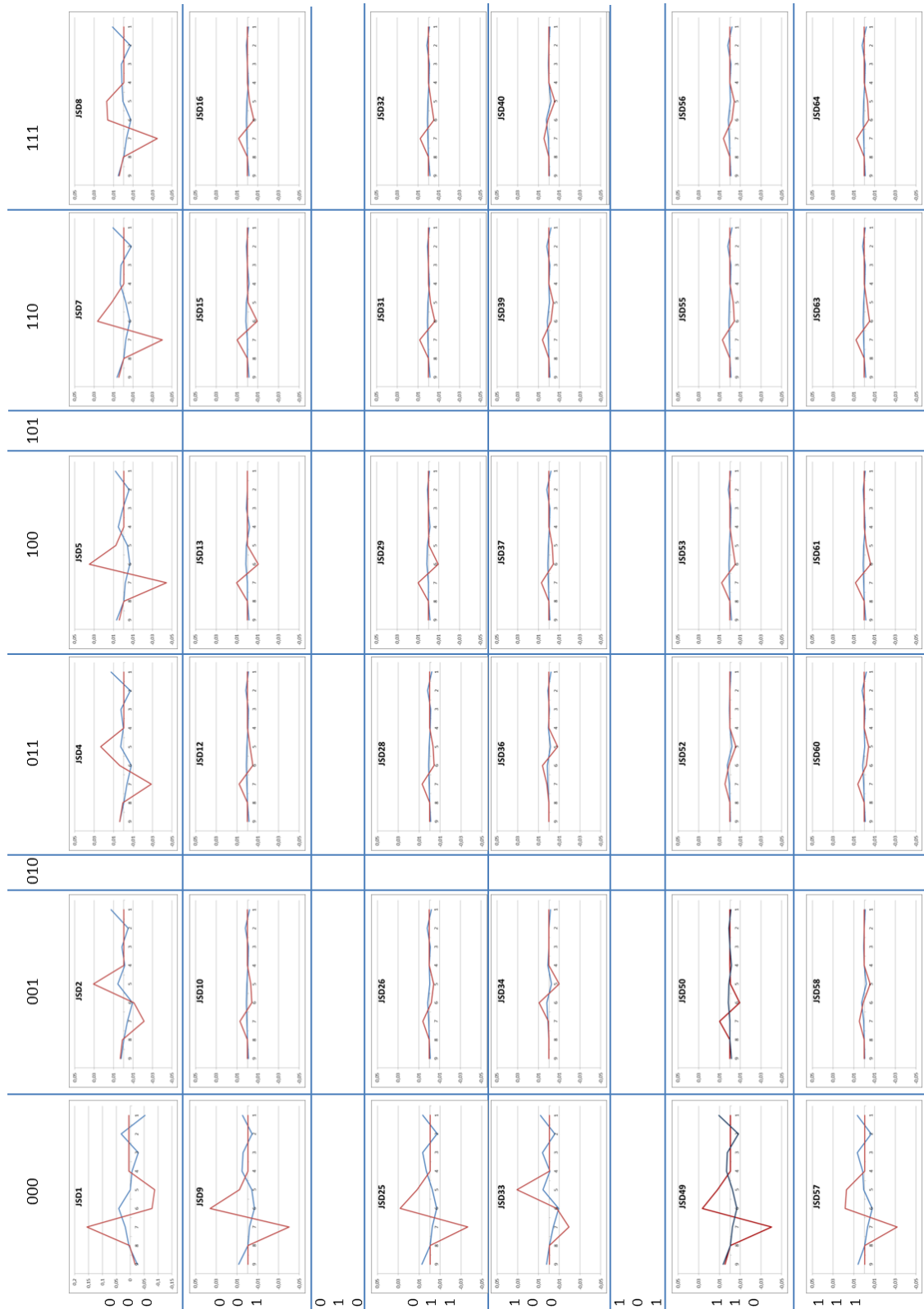
*Signifikanzen aus Kolmogorow-Smirnov-Test für zwei unabhängige Stichproben aufgrund ungleicher Verteilungsform zwischen den Gruppen

Signifikanzwerte aus Mann-Whitney-U-Test (p), Mittelwerte (mean) und Standardabweichungen (std) der **BPV-Parameter** für Kontrollen (CON) und Patienten mit Schizophrenie (PAT)

	p	mean CON	std CON	mean PAT	std PAT
SYS_meanNN	0,2815	113,2495	14,5843	118,0704	22,0479
SYS_sdNN	0,4517	5,3620	2,6452	5,0813	2,5844
SYS_cvNN	0,1498	0,0487	0,0294	0,0449	0,0284
SYS_rmssd	0,4212	1,5261	0,5691	1,3710	0,3803
SYS_Shannon	0,6129	2,0080	0,5204	1,9414	0,5418
SYS_VLF	0,5334	2,6862	2,3763	2,3124	2,0468
SYS_LF	0,9380	0,9489	1,1905	0,8632	0,7113
SYS_HF	0,8457	0,1232	0,1020	0,1199	0,0944
SYS_LF/HF	0,8053	9,6637	9,0179	9,7228	7,6175
SYS_LF/P	0,6971	0,1832	0,0943	0,1805	0,0994
SYS_HF/P	0,9173	0,0330	0,0323	0,0293	0,0269
SYS_VLF/P	0,1135	0,5141	0,1845	0,4355	0,1991
SYS_LFN	0,8053	0,8523	0,1122	0,8543	0,1041
SYS_HFN	0,8053	0,1477	0,1122	0,1457	0,1041
SYS_FWShannon	0,2082	2,1685	0,3902	2,0596	0,3225
SYS_Forword	0,9368	42,5526	4,8474	42,8929	2,9980
SYS_wpsum02	0,2673	0,6614	0,2115	0,7004	0,2346
SYS_wpsum13	0,2455	0,1913	0,1734	0,1731	0,1965
DIA_meanNN	0,1901	75,9986	9,8404	80,3964	16,3354
DIA_sdNN	0,8968	3,3985	1,4870	3,3268	1,5496
DIA_cvNN	0,4063	0,0456	0,0229	0,0433	0,0256
DIA_rmssd	0,2129	1,2500	0,5499	1,0548	0,2871
DIA_Shannon	0,7853	1,5224	0,4496	1,4757	0,3857
DIA_VLF	0,3747*	1,1656	1,0923	0,8213	0,6054
DIA_LF	0,2354*	0,6730	1,0148	0,4930	0,2134
DIA_HF	0,6446*	0,0789	0,0934	0,0557	0,0430
DIA_LF/HF	0,4275*	10,5322	8,5785	14,1342	11,7151
DIA_LF/P	0,5858	0,2772	0,1179	0,2750	0,1022
DIA_HF/P	0,4917	0,0375	0,0283	0,0314	0,0210
DIA_VLF/P	0,1391	0,4853	0,1499	0,4268	0,1514
DIA_LFN	0,4212	0,8818	0,0614	0,8879	0,0822
DIA_HFN	0,4212	0,1182	0,0614	0,1121	0,0822
DIA_FWShannon	0,2377	2,3375	0,3594	2,2031	0,3640
DIA_Forword	0,1501	39,2105	6,5601	41,0714	3,5790
DIA_wpsum02	0,3469	0,6677	0,2069	0,7119	0,1785
DIA_wpsum13	0,5593	0,1623	0,1502	0,1425	0,1692

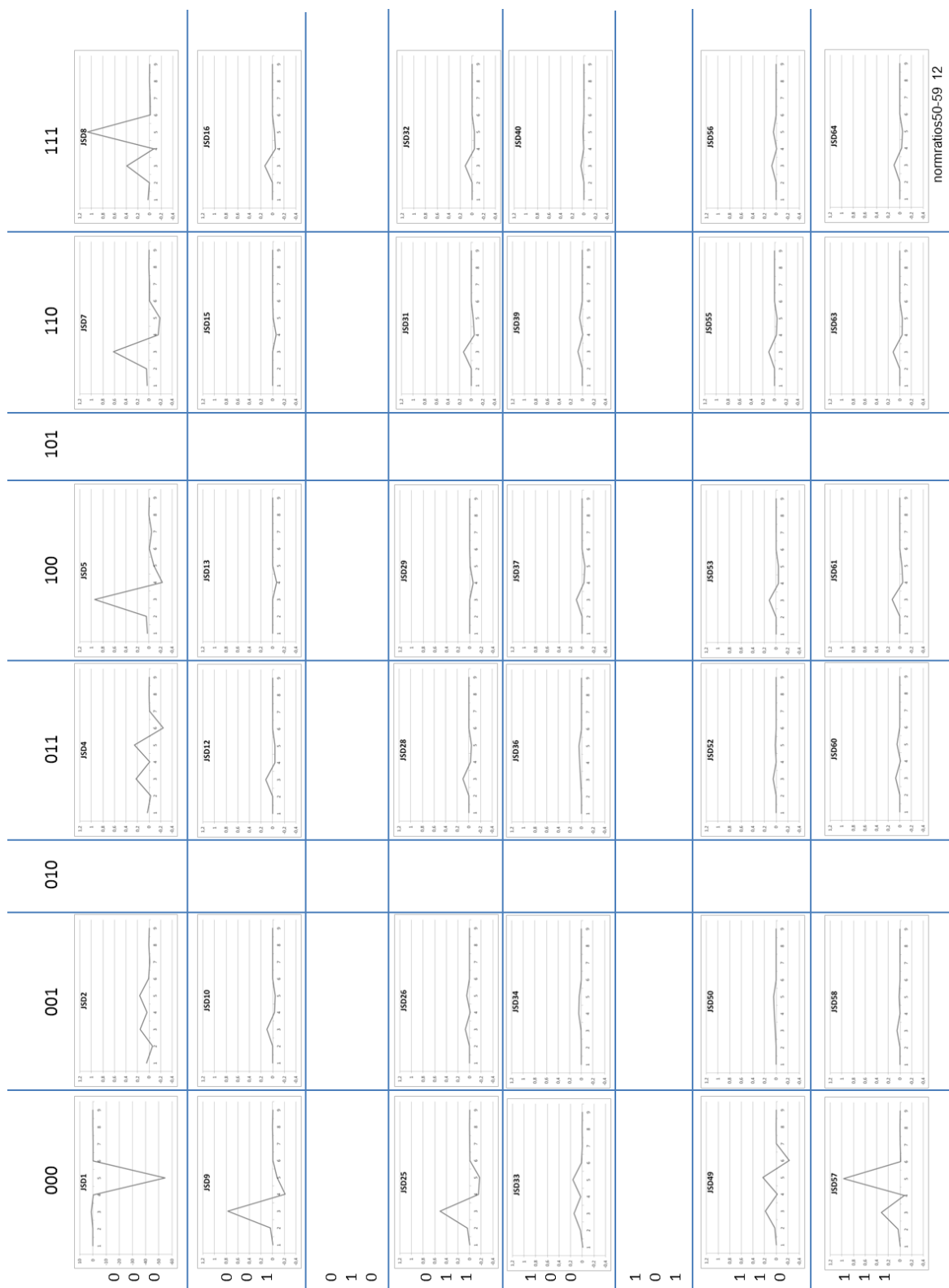
*Signifikanzen aus Kolmogorow-Smirnov-Test für zwei unabhängige Stichproben aufgrund ungleicher Verteilungsform zwischen den Gruppen

Anhang C – slope-Kurven Beispiel Dreiecksimpulse



Slope-Kurven JSD1 bis JSD64 für die in Abbildung 12 dargestellte Signalkonstellation, blau: Signal x konstant und Verschiebung von Signal y; rot: Signal y konstant und Verschiebung von Signal x

Anhang D – normierte ratio-Kurven Beispiel Dreiecksimpulse



Normierte Ratio-Kurven JSD1 bis JSD64 für die in Abbildung 12 dargestellte Signalkonstellation

Anhang E – Vergleich verschiedener Segmentlängen

signal	PS	Parameter 10sections x 10lags	AUC	Parameter 20sections x 5lags	AUC	Diff
P-dur	2	JSD56_minslope, Zeile000_-80_-70	0,842	Z000_100_95, wnZ010_-10_-5	0,841	-0,001
	3	JSD56_minslope, JSD6_minslope, tnSpalte111_100_90	0,864	JSD33_70_65, Z000_100_95, wnZ010_-10_-5	0,885	0,021
	2	JSD2_maxslope, JSD43_-50_-40	0,806	JSD38_30_25, JSD3_maxslope	0,831	0,025
PQ-dur	3	JSD63_60_50, tnZeile000_30_20, totalSpalte111	0,831	JSD34_90_85, JSD38_30_25, JSD3_maxslope	0,862	0,031
	2	Spalte001_60_50, tnSpalte110_-70_-60	0,791	JSD12_r40_35, JSD15_meanslope	0,805	0,014
	3	JSD24_indminslope, Spalte001_60_50, tnSpalte110_-70_-60	0,830	JSD12_r40_35, Z000_-80_-75, wnS011_-10_-5	0,839	0,009
QRS-dur	2	JSD14_indminslope, tnZeile100_-100_-90	0,801	JSD1_indmaxslope, tnZ011_65_60	0,815	0,014
	3	JSD14_indmaxslope, Zeile010_100_90, tnZeile100_-100_-90	0,857	JSD1_indmaxslope, JSD24_-10_-5, tnZ011_65_60	0,848	-0,009
	2	tnZeile011_30_20, wnZeile101_-90_-80	0,901	tnS110_-10_-5, tnZ011_90_85	0,835	-0,066
PI-amp	3	tnZeile011_30_20, wnZeile101_-90_-80, Spalte010_70_60	0,927	JSD30_-30_-25, S000_-55_-50, tnZ011_90_85	0,896	-0,031
	2	Spalte000_50_40, tnZeile100_20_10	0,832	JSD44_50_45, Z000_100_95	0,848	0,016
	3	Spalte000_50_40, tnZeile001_20_10, tnZeile100_30_20	0,866	JSD14_-25_-20, JSD30_indmaxratio, JSD44_50_45	0,914	0,048
RI-amp	2	JSD11_meanslope, tnZeile100_50_40	0,786	tnZ001_-50_-45, tnZ110_65_60	0,769	-0,017
	3	JSD11_meanslope, tnZeile001_70_60, tnZeile100_50_40	0,840	JSD49_-10_-5, tnZ001_-50_-45, tnZ110_65_60	0,797	-0,043
RII-amp	2	JSD58_minslope, Spalte000_-100_-90	0,803	JSD50_45_40, tnS011_45_40	0,805	0,002
	3	JSD35_-80_-70, JSD58_minslope, tnSpalte011_50_40	0,837	JSD50_45_40, tnS011_10_5, tnS011_45_40	0,846	0,009
	2	JSD37_meanslope, Zeile111_40_30	0,818	JSD8_-50_-45, Z111_65_60	0,795	-0,023
SI-amp	3	JSD37_meanslope, JSD50_-70_-60, Zeile111_40_30	0,865	JSD18_-90_-85, JSD8_-50_-45, Z111_65_60	0,848	-0,017
	2	JSD37_meanslope, Zeile000_90_80	0,863	JSD57_30_25, JSD7_meanslope	0,908	0,045
	3	JSD25_r40_30, JSD37_meanslope, Zeile000_90_80	0,888	JSD22_-15_-10, JSD57_30_25, JSD7_meanslope	0,951	0,063
STI-amp	2	JSD17_minslope, JSD33_-20_-10	0,784	JSD17_minslope, Z111_85_80	0,786	0,002
	3	JSD17_minslope, JSD33_-20_-10, JSD58_maxslope	0,820	JSD33_-15_-10, tnS011_-40_-35, tnZ111_85_80	0,833	0,013
	2	JSD35_indmaxratio, tnZeile110_-80_-70	0,813	JSD7_indmaxratio, tnZ011_-20_-15	0,850	0,037
TII-amp	3	JSD17_-70_-60, JSD35_indmaxratio, tnZeile110_-80_-70	0,852	JSD7_indmaxratio, tnS101_-55_-50, tnZ011_-20_-15	0,898	0,046
	2	Spalte000_80_70, Zeile000_100_90	0,787	JSD38_50_45, tnZ011_45_40	0,796	0,009
	3	JSD21_30_20, JSD3_maxslope, JSD63_-20_-10	0,820	JSD33_meanslope, JSD38_50_45, tnZ011_45_40	0,840	0,020
TIIl-amp	2	Zeile000_-50_-40, tnSpalte000_40_30	0,822	JSD34_-30_-25, wnZ001_20_15	0,844	0,022
	3	JSD3_80_70, tnSpalte000_40_30, tnZeile000_-50_-40	0,844	JSD34_-30_-25, S000_70_65, wnZ001_20_15	0,889	0,045

Vergleich der AUC-Werte der besten Parametersets (2 bzw. 3 Parameter) für
Segmentlänge 10 BBI (10 Segmente) und 5 BBI (20 Segmente) zur
Klassifizierung von CON und PAT

signal	PS	Parameter 10sections x 10lags	ROC	Parameter 5sections x 20lags	ROC	Diff
P-dur	2	JSD56_minslope, Zeile000_-80_-70	0,842	JSD55_40_20, JSD7_maxslope	0,816	-0,026
	3	JSD56_minslope, JSD6_minslope, tnSpalte111_100_90	0,864	JSD33_minslope, JSD55_40_20, JSD7_maxslope	0,847	-0,017
	2	JSD2_maxslope, JSD43_-50_-40	0,806	JSD29_meanslope, JSD4_minslope	0,790	-0,016
PQ-dur	3	JSD63_60_50, tnZeile000_30_20, totalSpalte111	0,831	JSD29_meanslope, JSD4_minslope, JSD58_meanslope	0,841	0,010
	2	Spalte001_60_50, tnSpalte110_-70_-60	0,791	JSD39_-40_-20, JSD62_maxslope	0,745	-0,046
QRS-dur	3	JSD24_indminslope, Spalte001_60_50, tnSpalte110_-70_-60	0,830	JSD15_meanslope, JSD39_-40_-20, JSD62_maxslope	0,768	-0,062
	2	JSD14_indmaxslope, tnZeile100_-100_-90	0,801	Zeile010_100_80, tnZeile011_60_40	0,800	-0,001
QTc-dur	3	JSD14_indmaxslope, Zeile010_100_90, tnZeile100_-100_-90	0,857	JSD30_indmaxratio, Zeile010_100_80, tnZeile011_60_40	0,850	-0,007
	2	tnZeile011_30_20, wnZeile101_-90_-80	0,901	JSD58_maxslope, wnZeile101_-100_-80	0,816	-0,085
PI-amp	3	tnZeile011_30_20, wnZeile101_-90_-80, Spalte010_70_60	0,927	JSD17_minslope, JSD46_indmaxratio, tnZeile100_80_60	0,869	-0,058
	2	Spalte000_50_40, tnZeile100_20_10	0,832	JSD36_60_40, Spalte000_60_40	0,858	0,026
PII-amp	3	Spalte000_50_40, tnZeile001_20_10, tnZeile100_30_20	0,866	JSD10_100_80, JSD36_60_40, Spalte000_60_40	0,906	0,040
	2	JSD11_meanslope, tnZeile100_50_40	0,786	JSD11_meanslope, Zeile111_60_40	0,791	0,005
RI-amp	3	JSD11_meanslope, tnZeile001_70_60, tnZeile100_50_40	0,840	JSD11_meanslope, Zeile111_60_40, total_40_20	0,817	-0,023
	2	JSD58_minslope, Spalte000_-100_-90	0,803	JSD5_80_60, tnZeile100_60_40	0,801	-0,002
RII-amp	3	JSD35_-80_-70, JSD58_minslope, tnSpalte011_50_40	0,837	JSD33_40_20, JSD5_80_60, tnZeile100_60_40	0,839	0,002
	2	JSD37_meanslope, Zeile111_40_30	0,818	JSD63_maxslope, wnSpalte010_-40_-20	0,816	-0,002
SI-amp	3	JSD37_meanslope, JSD50_-70_-60, Zeile111_40_30	0,865	JSD32_40_20, JSD61_40_20, Spalte010_-40_-20	0,838	-0,027
	2	JSD37_meanslope, Zeile000_90_80	0,863	JSD61_minslope, JSD64_-40_-20	0,874	0,011
SII-amp	3	JSD25_r40-30, JSD37_meanslope, Zeile000_90_80	0,888	JSD33_indminslope, JSD61_minslope, JSD64_-40_-20	0,932	0,044
	2	JSD17_minslope, JSD33_-20_-10	0,784	JSD10_-60_-40, JSD5_minslope	0,768	-0,016
STI-amp	3	JSD17_minslope, JSD33_-20_-10, JSD58_maxslope	0,820	JSD10_-60_-40, JSD53_-40_-20, JSD5_minslope	0,805	-0,015
	2	JSD35_indmaxratio, tnZeile110_-80_-70	0,813	JSD1_40_20, JSD61_minslope	0,803	-0,010
STII-amp	3	JSD17_-70_-60, JSD35_indmaxratio, tnZeile110_-80_-70	0,852	JSD1_40_20, JSD61_minslope, tnZeile001_-80_-60	0,828	-0,024
	2	Spalte000_80_70, Zeile000_100_90	0,787	JSD24_minslope, JSD29_-40_-20	0,784	-0,003
TI-amp	3	JSD21_30_20, JSD3_maxslope, JSD63_-20_-10	0,820	JSD24_minslope, JSD29_-40_-20, Spalte100_-40_-20	0,829	0,009
	2	Zeile000_-50_-40, tnSpalte000_40_30	0,822	JSD54_100_80, tnZeile100_60_40	0,812	-0,010
TII-amp	3	JSD3_80_70, tnSpalte000_40_30, tnZeile000_-50_-40	0,844	JSD46_indmaxratio, JSD54_100_80, tnZeile100_60_40	0,856	0,012

Vergleich der AUC-Werte der besten Parametersets (2 bzw. 3 Parameter) für Segmentlänge 10 BBI (10 Segmente) und 20 BBI (5 Segmente) zur Klassifizierung von CON und PAT

Anhang F – Vergleich BBI-Match

signal	data	PS	without BBI match	AUC	data	with BBI match	AUC	Diff
P-durc	59/47	2	JSD56_minslope, Zeile000_80_70	0,842	45/35	Zeile001_20_10, tnZeile001_100_90	0,832	-0,010
		3	JSD56_minslope, JSD6_minslope, tnSpalte111_100_90	0,864		JSD22_20_10, Zeile001_20_10, tnZeile001_100_90	0,860	-0,004
PQ-durc	59/47	2	JSD2_maxslope, JSD43_50_40	0,806	45/35	JSD44_50_40, JSD56_20_10	0,830	0,024
		3	JSD63_60_50, tnZeile000_30_20, totalSpalte111	0,831		JSD44_50_40, JSD56_20_10, tnZeile001_80_70	0,883	0,052
QRS-durc	62/59	2	Spalte001_60_50, tnSpalte110_70_60	0,791	45/46	JSD22_20_10, JSD32_indmaxratio	0,791	0,000
		3	JSD24_indminslope, Spalte001_60_50, tnSpalte110_70_60	0,830		JSD21_r80-70, JSD22_20_10, JSD32_indmaxratio	0,848	0,018
QT-durc	40/41	2	JSD14_indmaxslope, tnZeile100_100_90	0,801	32/32	JSD1_20_10, wnSpalte010_90_80	0,835	0,034
		3	JSD14_indmaxslope, Zeile010_100_90, tnZeile100_100_90	0,857		JSD1_20_10, JSD3_indminslope, JSD56_minslope	0,874	0,017
PI-amp	53/35	2	tnZeile011_30_20, wnZeile101_90_80	0,901	34/23	tnZeile011_30_20, wnZeile101_90_80	0,914	0,013
		3	tnZeile011_30_20, wnZeile101_90_80, Spalte010_70_60	0,927		tnZeile011_30_20, wnSpalte010_70_60, wnZeile101_90_80	0,963	0,036
PII-amp	47/26	2	Spalte000_50_40, tnZeile100_20_10	0,832	42/25	JSD13_indmaxslope, tnSpalte001_50_40	0,860	0,028
		3	Spalte000_50_40, tnZeile001_20_10, tnZeile100_30_20	0,866		JSD13_indmaxslope, tnSpalte001_50_40, tnZeile100_30_20	0,897	0,031
RI-amp	61/56	2	JSD11_meanslope, tnZeile100_50_40	0,786	45/42	JSD31_60_50, JSD41_meanslope	0,818	0,032
		3	JSD11_meanslope, tnZeile001_70_60, tnZeile100_50_40	0,840		JSD31_60_50, JSD41_meanslope, tnZeile100_50_40	0,846	0,006
RII-amp	56/38	2	JSD58_minslope, Spalte000_100_90	0,803	46/31	JSD35_80_70, tnSpalte011_50_40	0,822	0,019
		3	JSD35_80_70, JSD58_minslope, tnSpalte011_50_40	0,837		JSD25_80_70, JSD4_20_10, tnSpalte011_50_40	0,877	0,040
SI-amp	46/49	2	JSD37_meanslope, Zeile111_40_30	0,818	32/36	wnZeile000_50_40, wnZeile111_40_30	0,843	0,025
		3	JSD37_meanslope, JSD50_70_60, Zeile111_40_30	0,865		JSD37_meanslope, Zeile111_40_30, tnSpalte111_50_40	0,899	0,034
SII-amp	38/25	2	JSD37_meanslope, Zeile000_90_80	0,863	32/21	JSD37_meanslope, JSD54_50_40	0,893	0,030
		3	JSD25_r40-30, JSD37_meanslope, Zeile000_90_80	0,888		JSD37_meanslope, JSD54_50_40, total_90_80	0,920	0,032
STI-amp	60/56	2	JSD17_minslope, JSD33_20_10	0,784	46/42	JSD17_minslope, JSD33_20_10	0,818	0,034
		3	JSD17_minslope, JSD33_20_10, JSD58_maxslope	0,820		JSD33_20_10, JSD6_50_40, tnZeile010_60_50	0,851	0,031
STII-amp	53/36	2	JSD35_indmaxratio, tnZeile110_80_70	0,813	45/29	JSD29_100_90, JSD35_indmaxratio	0,826	0,013
		3	JSD17_70_60, JSD35_indmaxratio, tnZeile110_80_70	0,852		JSD17_70_60, JSD29_100_90, JSD35_indmaxratio	0,882	0,030
TI-amp	57/51	2	Spalte000_80_70, Zeile000_100_90	0,787	44/39	JSD63_20_10, Spalte000_80_70	0,800	0,013
		3	JSD21_30_20, JSD3_maxslope, JSD63_20_10	0,820		JSD39_meanslope, Spalte000_20_10, tnSpalte110_90_80	0,845	0,025
TII-amp	53/36	2	Zeile000_50_40, tnSpalte000_40_30	0,822	44/31	JSD16_100_90, tnSpalte000_40_30	0,840	0,018
		3	JSD3_80_70, tnSpalte000_40_30, tnZeile000_50_40	0,844		JSD15_30_20, JSD16_100_90, tnSpalte000_40_30	0,853	0,009

Vergleich der AUC-Werte der besten Parametersets (2 bzw. 3 Parameter) für Gesamtgruppe (links) und BBI gematchte Gruppe (rechts) zur Klassifizierung von CON und PAT

Anhang G – HRV/BPV-Analyse SR vs. REZ

Signifikanzwerte aus Mann-Whitney-U-Test (p), Mittelwerte (mean) und Standardabweichungen (std) der **HRV/BPV-Parameter** für VHF-Patienten mit stabilem Sinusrhythmus (SR) und VHF-Rezidiv (REZ) nach Kardioversion

	p	mean SR	std SR	mean REZ	std REZ
BBI_meanNN	0,9983	993,1542	196,2174	1022,6695	175,8737
BBI_sdNN	0,9785	39,7435	18,9003	39,6303	26,8529
BBI_cvNN	0,9926	0,0402	0,0187	0,0378	0,0215
BBI_sdaNN5	0,9130	18,0976	10,5171	17,7376	13,0411
BBI_rmssd	0,9130	26,9299	18,2582	34,4022	17,8655
BBI_pNN50	0,6582	0,0919	0,1397	0,1228	0,1189
BBI_Shannon	0,9785	4,0505	0,6532	3,9871	0,8303
BBI_VLF	0,7990	128,9397	143,0874	140,2959	237,4828
BBI_LF	0,9525	85,4774	90,2292	70,8222	99,8306
BBI_HF	0,7990	44,3272	56,9126	51,4241	63,1406
BBI_LF/HF	0,0165	3,9645	4,7025	1,2050	0,5779
BBI_LF/P	0,3315	0,2792	0,1705	0,1969	0,0963
BBI_HF/P	0,7302	0,1278	0,0852	0,1866	0,0851
BBI_VLF/P	0,9926	0,3877	0,1364	0,3867	0,1339
SBP_meanNN	0,5860	106,8074	37,8896	108,6036	30,1814
SBP_sdNN	0,5860	7,6617	4,1906	8,1006	1,8380
SBP_cvNN	0,8610	0,0751	0,0373	0,0825	0,0412
SBP_sdaNN5	0,7990	4,9532	3,3902	5,6876	2,1697
SBP_rmssd	0,7990	2,6024	1,0711	2,8976	0,8985
SBP_Shannon	0,7302	2,4922	0,5863	2,6551	0,3084
SBP_LF/HF	0,1096	4,8411	2,6977	7,7919	7,1439
SBP_LF/P	0,7302	0,1209	0,0736	0,0980	0,0548
SBP_HF/P	0,2365	0,0341	0,0324	0,0208	0,0177
SBP_VLF/P	0,7990	0,5040	0,1492	0,4070	0,2048
DBP_meanNN	0,9130	55,7847	25,4599	51,7872	23,5185
DBP_sdNN	0,5860	3,4506	1,0618	3,6626	0,7532
DBP_cvNN	0,9926	0,0683	0,0250	0,0831	0,0365
DBP_sdaNN5	0,8610	1,8187	0,9312	2,3854	1,1748
DBP_rmssd	0,7302	1,5221	0,7377	1,8346	0,6075
DBP_Shannon	0,5860	1,5558	0,3657	1,6423	0,2403
DBP_LF/HF	0,9785	6,5445	4,6959	5,2596	4,1418
DBP_LF/P	0,7990	0,1843	0,1363	0,1497	0,1219
DBP_HF/P	0,7302	0,0383	0,0325	0,0396	0,0295
DBP_VLF/P	0,5860	0,4105	0,1152	0,3655	0,1781

Erklärung

Ich versichere hiermit, dass ich die vorliegende Arbeit ohne unzulässige Hilfe Dritter und ohne Benutzung anderer als der angegebenen Hilfsmittel angefertigt habe. Die aus anderen Quellen direkt oder indirekt übernommenen Daten und Konzepte sind unter Angabe der Quelle gekennzeichnet.

Bei der Auswahl und Auswertung folgenden Materials haben mir die nachstehend aufgeführten Personen in der jeweils beschriebenen Weise unentgeltlich geholfen:

1. Dr. W. Rademacher, Klinik für Innere Medizin, Universitätsklinikum Jena, Erfassung von Patientendaten
2. Dr. A. K. Israel, Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie, Universitätsklinikum Jena, Erfassung von Patientendaten

Weitere Personen waren an der inhaltlich-materiellen Erstellung der vorliegenden Arbeit nicht beteiligt. Insbesondere habe ich hierfür nicht die entgeltliche Hilfe von Vermittlungs- bzw. Beratungsdiensten (Promotionsberater oder anderer Personen) in Anspruch genommen. Niemand hat von mir unmittelbar oder mittelbar geldwerte Leistungen für Arbeit erhalten, die im Zusammenhang mit dem Inhalt dieser vorgelegten Dissertation stehen.

Die Arbeit wurde bisher weder im In- noch im Ausland in gleicher oder ähnlicher Form einer Prüfungsbehörde vorgelegt.

Ich bin darauf hingewiesen worden, dass die Unrichtigkeit der vorstehenden Erklärung als Täuschungsversuch angesehen wird und gemäß §7 Abs. 10 der Promotionsordnung den Abbruch des Promotionsverfahrens zur Folge hat.

Ort, Datum

Unterschrift

Publikationsliste

- Voss A, **Seeck A**, Israel AK, Bär KJ. Enhanced spectral analysis of blood flow during post-occlusive reactive hyperaemia test in different tissue depths. *Auton Neurosci*. 2013 Nov; 178(1-2):15-23
- **Seeck A**, Rademacher W, Fischer C, Haueisen J, Surber R, Voss A. Prediction of atrial fibrillation recurrence after cardioversion-interaction analysis of cardiac autonomic regulation. *Med Eng Phys*. 2013 Mar;35(3):376-82
- Rademacher W, **Seeck A**, Surber R, Lauten A, Prochnau D, Voss A, Figulla HR. Multidimensional ECG-based analysis of cardiac autonomic regulation predicts early AF recurrence after electrical cardioversion. *J Electrocardiol*. 2012 Mar; 45(2):116-22.
- **Seeck A**, Baumert M, Fischer C, Khandoker A, Faber R, Voss A. Advanced Poincaré plot analysis differentiates between hypertensive pregnancy disorders. *Physiol Meas*. 2011 Oct; 32(10):1611-22.
- Jochum T, Weissenfels M, **Seeck A**, Schulz S, Boettger MK, Voss A, Bär KJ. Endothelial dysfunction during acute alcohol withdrawal syndrome. *Drug Alcohol Depend*. 2011 Dec 1; 119(1-2):113-22.
- Baumert M, Javorka M, **Seeck A**, Faber R, Sanders P, Voss A. Multiscale entropy and detrended fluctuation analysis of QT interval and heart rate variability during normal pregnancy. *Comput Biol Med*. 2012 Mar; 42(3):347-52.
- **Seeck A**, Israel AK, Bär KJ, Voss A. Dynamic microvascular blood flow analysis during post-occlusive reactive hyperemia test in patients with schizophrenia. *Ann Biomed Eng*. 2011 Jul; 39(7):1972-83.
- Israel AK, **Seeck A**, Boettger MK, Rachow T, Berger S, Voss A, Bär KJ. Peripheral endothelial dysfunction in patients suffering from acute schizophrenia: a potential marker for cardiovascular morbidity? *Schizophr Res*. 2011 May; 128(1-3):44-50.
- Voss A, **Seeck A**, Baumert M. Altered interactions of heart rate and blood pressure during normal and abnormal pregnancy. *Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc*. 2010; 2010:1695-8.
- Huebner T, Goernig M, Schuepbach M, Sanz E, Pilgram R, **Seeck A**, Voss A. Electrocardiologic and related methods of non-invasive detection and risk stratification in myocardial ischemia: state of the art and perspectives. *Ger Med Sci*. 2010 Oct 11
- Huebner T, Schuepbach WM, **Seeck A**, Sanz E, Meier B, Voss A, Pilgram R. Cardiogoniometric parameters for detection of coronary artery disease at rest as a function of stenosis localization and distribution. *Med Biol Eng Comput*. 2010 May; 48(5):435-46.
- Baumert M, **Seeck A**, Faber R, Nalivaiko E, Voss A. Longitudinal changes in QT interval variability and rate adaptation in pregnancies with normal and abnormal uterine perfusion. *Hypertens Res*. 2010 Jun;33(6):555-60.